ACADEMIE DE PARIS

162

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE DE MEDECINE - SAINT-ANTOINE

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-Claude MERILLON

Née le 15 Juillet 1948 à PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

SYNDROME HEMORRAGIQUE MALIN PER-OPERATOIRE IMPUTABLE A LA STERILISATION DU MATERIEL PAR L'OXYDE D'ETHYLENE : A propos de dix observations

Président : M. CARA - Professeur

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE DE MEDECINE - SAINT-ANTOINE

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-Claude MERILLON

Née le 15 Juillet 1948 à PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

SYNDROME HEMORRAGIQUE MALIN PER-OPERATOIRE IMPUTABLE A LA STERILISATION DU MATERIEL PAR L'OXYDE D'ETHYLENE : A propos de dix observations

Président : M. CARA - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je remercie

Monsieur le Professeur M. CARA

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur d'Anesthésiologie
Chef du département d'Anesthésiologie
du C.H.U. Necker
Directeur du laboratoire expérimental
de physique de l'Assistance Publique
Directeur du S.A.M.U. de Paris

qui m'a accueillie dans son service et a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548103_0028

A Monsieur le Professeur COUVELAIRE

L'expérimentation de notre thèse ayant été menée au sein de son service à la clinique urologique de l'hôpital Necker

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au Professeur Agrégé DEBRAS

Au Docteur VIGREUX

Qui m'ont guidée dans la réalisation de cette thèse.

En témoignage de sincère reconnaissance

A Madame le Docteur M. ECHTER

Chef du département d'Anesthésiologie
de Boucicaut

Et à ses Collaborateurs

Qu'ils veuillent bien trouver ici le
témoignage de ma profonde reconnaissance
pour la bienveillance avec laquelle ils
m'ont guidée au cours de ma première
année de spécialisation.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

- Monsieur le Professeur FLABEAU
- Monsieur le Professeur ANDRE
- Monsieur le Professeur RICHET
- Madame le Professeur CHAPUT
- Monsieur le Professeur PIERON
- Monsieur le Professeur DELACROIX

et leurs Assistants

qui par leur enseignement de tous
les jours m'ont fait part de leur
grande expérience clinique et humaine.

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MA SOEUR

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Qu'ils trouvent ici le témoignage
de mon affection.

PLAN

Pages

AVANT-PROPOS..... 1

INTRODUCTION..... 3

PREMIERE PARTIE..... 4

I- LES OBSERVATIONS DE NOS DIX MALADES..... 4

II- LE SYNDROME HEMORRAGIQUE OBSERVE..... 33

1°- les Interventions
2°- les signes cliniques
3°- les signes biologiques

III- DISCUSSION SUR LES CAUSES DE CE SYNDROME... 36

A- Imputables au malade :

1°- la chirurgie de la lithiase coralliforme
2°- la chirurgie urologique
3°- l'infection
4°- l'insuffisance rénale chronique
5°- le rejet du transplant
6°- une anomalie pré-existante de l'hémostase

B- Causes Iatrogènes : 39

1°- les transfusions massives
2°- les techniques anesthésiques
3°- rôle de la stérilisation du matériel par l'oxyde d'éthylène

DEUXIEME PARTIE..... 42

LES PROPRIETES DE L'OXYDE D'ETHYLENE ET LA TECHNOLOGIE DE SON EMPLOI POUR LA STERILISATION

1°- synthèse du composé
2°- propriétés physiques
3°- propriétés chimiques
4°- propriétés biologiques
5°- méthodes de dosage
6°- technologie de la stérilisation
7°- toxicité de l'oxyde d'éthylène

a) toxicité cellulaire
b) toxicité chez l'animal
c) toxicité chez l'homme

Pages

TROISIEME PARTIE..... 3

CONTROLE DE LA TOLERANCE DES CATHETERS STERILISES PAR L'OXYDE D'ETHYLENE

I- TECHNIQUE DU CONTROLE "IN VIVO" 54

II- EXAMENS SANGUINS PRATIQUES 55

III- RESULTATS : 55

1°- série préliminaire
2°- deuxième série
3°- troisième série
4°- quatrième série

QUATRIEME PARTIE..... 85

DISCUSSION DU MECANISME DES ACCIDENTS OBSERVES ET RAPPORTES

a- accidents locaux
b- accidents généraux

CONCLUSIONS..... 87

BIBLIOGRAPHIE..... 89

AVANT PROPOS

L'apparition, inexpliquée, de dix syndromes hémorragiques malins tous identiques, échelonnés sur 23 mois a coïncidé avec le transfert de la clinique urologique de l'hôpital Necker dans des locaux neufs, en même temps que le département d'Anesthésie-Réanimation prenait plus d'ampleur.

Nous avons eu connaissance d'un phénomène analogue dans un autre hôpital. Un service de chirurgie cardiaque, aménageant lui aussi dans des locaux neufs a observé un certain nombre de syndromes hémorragiques après circulation extra-corporelle. Dans ce cas, le Professeur CARA est arrivé à la certitude que la stérilisation du matériel à l'oxyde d'éthylène était en cause parce que le matériel était utilisé après un temps de désorption de 24 h ou parfois moins et qu'après l'abandon de cette pratique, tous les accidents ont disparu.

Ultérieurement, le groupe de travail des matières plastiques à la Commission Nationale de la Pharmacopée a étudié la stérilisation des plastiques par l'oxyde d'éthylène.
Cela a permis de mettre au point des techniques de dosage et des contrôles biologiques des résidus d'oxyde d'éthylène, et de réaliser une étude de la tolérance chez l'homme des plastiques, après stérilisation par ce procédé. Cette expérimentation a été faite par le département d'Anesthésie-Réanimation, sous la conduite du Professeur Agrégé DEBRAS, à la Clinique Urologique de l'Hôpital Necker.

Le Professeur CARA m'a chargée, après coup, de compléter la bibliographie sur le sujet et de rassembler les documents que nous possédions.

Pour simplifier la rédaction et la lecture, nous donnons ci-dessous la liste des abréviations.

ABREVIATIONS

CIVD = Coagulation intra-vasculaire disséminée.

IRC = Insuffisance rénale chronique.

IRA = Insuffisance rénale aiguë.

ppm = partie pour million (μg/g) : unité de mesure des résidus d'oxyde d'éthylène.

IVD = Insuffisance ventriculaire droite.

PDF = Produits de dégradation de la fibrine.

CEC = Circulation extra-corporelle.

MCE = Massage cardiaque externe.

R = Référence à la thèse de Madame Ruffin (56) le chiffre précédant indique le numéro de son observation.

INTRODUCTION

Frappés par l'unicité de la symptomatologie clinique et biologique de ces syndromes hémorragiques malins per-opératoires, nous avons tenté d'en retrouver la cause.

Des complications hémorragiques survenant au cours de Néphrolithotomie pour chirurgie de la lithiase coralliforme ont fait l'objet d'une étude dans la thèse de Madame Ruffin (56). Puis, trois syndromes hémorragiques semblables étant apparus chez des malades ayant subi des interventions très différentes et, enfin, les accidents, cités plus haut, survenus en chirurgie cardiaque, ont fait envisager le rôle de l'oxyde d'éthylène dans la genèse de ces troubles de l'hémostase.

Nous avons réuni dans une première partie l'observation clinique de dix malades typiques, dont six ont déjà été étudiés dans la thèse de Madame Ruffin. Dans la deuxième partie, nous exposerons à partir des expériences du Groupe de Travail des Matières Plastiques et de la bibliographie, les propriétés et la toxicité de l'oxyde d'éthylène.

Nous rapporterons ensuite dans la troisième partie une expérimentation faite avec du matériel contenant des résidus dosés d'oxyde d'éthylène.

Dans la quatrième partie, à la lumière des données expérimentales et cliniques déjà vues, une discussion des dix observations est faite et une explication, a posteriori, du mécanisme des accidents est avancée.

PREMIERE PARTIE

Dans cette première partie, nous présentons les observations de nos dix malades, puis, nous résumons le syndrome hémorragique clinique et biologique, tel qu'il ressort de ces observations, enfin, nous en discutons l'étiologie.

I- LES OBSERVATIONS DE NOS DIX MALADES

- En 23 mois (entre Janvier 1972 et Décembre 1973) dix patients ont eu un syndrome hémorragique profus per opératoire pour lequel il a fallu transfuser de 18 à 97 flacons de 500 ml par malade au cours de l'intervention et de ses suites. La quantité de sang transfusée a été directement en rapport avec la longueur de l'intervention.

- Nous donnons ici le schéma général des protocoles anesthésiques utilisés pour nos malades. Ils sont de deux types :

Type I : narco-neuroleptanalgésie.

Les doses d'induction sont les suivantes :

- Dropéridol 20 mg
- Phénopéridine 2 mg
- Diazepam 20 mg
- Bromure de Pancuronium 0,6 mg/kg

Des réinjections sont pratiquées lorsqu'apparaissent des signes de réveil ou de décurarisation :

- Dropéridol 5 mg
- Phénopéridine 1 mg
- Bromure de Pancuronium : le I/4 de la dose initiale.

Type II : L'anesthésie est obtenue par des injections uniques initiales :

- Péthidine 100 mg
- Diazepam 10 mg
- Diéthazine 250 mg
- Bromure de Pancuronium 0,6 mg/kg

La narcose est complétée à la demande par 2 à 10 cg de Thiopental à 1 %.

Le bromure de Pancuronium est réinjecté sur les signes de décurarisation, à une dose égale au quart de la dose initiale.

- Tous les malades ont été intubés et mis sous ventilation artificielle contrôlée, grâce à un relaxateur de volume (type RPR). Les débits utilisés étaient adaptés auxbesoinsdu malade. Et, bien que l'on ait recherché une normo-ventilation, on peut considérer que nos patients étaient hyperventilés.

Le mélange gazeux administré était 50 % oxygène, 50 % protoxyde d'azote.

OBSERVATION n°1

Monsieur Angiolino H..., 58 ans (3 R).

Diagnostic : lithiase pyélique gauche sur rein unique.

Antécédents : Insuffisance rénale modérée (créatinémie : 17 mg/l).

Protocole Anesthésique : type I.

Intervention le 4/1/72.

- Pyélotomie gauche
- Injection préventive de 4 g d'acide epsilon amino-caproïque.

- Après 1 h 30 d'intervention : rash urticarien prédominant à la tête et au thorax, qui dure 1 h environ et fait place à une coloration rose anormale du visage.

- A la 2ème heure :
  - la pression artérielle s'abaisse à 7 mmHg de maxima
  - la pression veineuse est basse (position de lombotomie)
  - pas de modification du rythme cardiaque.

- A la 4ème heure :
  - saignement diffus de la capsule réhale
  - pas d'hémorragie de la loge
  - pas de saignement intra-rénal
  - tentatives d'hémostase de la capsule rénale par le chirurgien pendant 3 heures.

- A la 7ème heure :
  - saignement diffus de la loge rénale, du sang vient des cavités calicielles ;
  - une "fibrinolyse locale" secondaire à l'inondation permanente du champ opératoire par l'urine est soupçonnée.;
  - la pyélotomie est refermée.

. Hémostase de la loge et de la capsule rénale pendant 5 heures.
. Le malade est reconduit en salle de réanimation.
. La crase sanguine obtenue à ce moment objective une CIVD, mais il est difficile de ne pas invoquer un syndrome hémorragique secondaire à des transfusions massives, le malade ayant reçu 30 flacons de sang.

le 5/1/72

- L'hématome progressif de la loge lombaire nécessite :
  . la transfusion de 7 flacons supplémentaires ;
  . une réintervention pour décaillotage car la gêne diaphragmatique est importante.

- Par ailleurs :
  . un syndrome hypoxique avec cyanose impose une ventilation artificielle ;
  . le collapsus artériel persiste ;
  . le malade est en oligo anurie.

le 6/1/72

- Aggravation du syndrome hypoxique qui amène progressivement à augmenter les chiffres de ventilation jusqu'à 30 litres d'oxygène pur par minute, malgré cela :
  . le collapsus artériel persiste
  . le foie augmente de volume
  . une turgescence jugulaire apparait ainsi que
  . des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire labiles, ne réagissant pas à la pose d'une perfusion d'Isoprotérénol.

- Décès du malade par arrêt cardiaque irrécupérable malgré 1 heure de M.C.E. en ventilation sous oxygène pur, alcalinisation, Isoprotérénol, Ca, Adrénaline intra-cardiaque.

Pour des raisons techniques de laboratoire, il n'avait pas été possible, à cette époque, de suivre l'évolution de la crase sanguine sous traitement, mais, le syndrome hémorragique s'était tari dans les 24 premières heures.

Monsieur Angiolino H..., 58 ans.

Dates	3-1-72	4-1-72
Plaquettes	350 000	15 000
TH	2'30/2'30	3'30/2'
TCK		74"/68"
TQ	16"/15"8	16"2/13"4
II		65 %
VII + X		55 %
V		20 %
Tt		25"8/20" T + M : 23"5
Fibrinogène		3 g/l
Lyse des Euglobulines		
PDF		
Hémolyse		
Acide amino-caproïque primitivement		4 g
Traitement		héparine

OBSERVATION n°2

Monsieur Paul C..., 70 ans.

Diagnostic : cancer de la vessie.

Antécédents : aucun antécédent notable.

Protocole Anesthésique : neuroleptanalgésie de base : type I, complétée par une péridurale avec mise en place d'un cathéter, injection initiale de 14 ml de xylocaïne à 2 % et réinjection de 6 ml au bout d'une heure et demie.

Intervention le 3/2/72

- cystectomie totale et réimplantation urétéro-colique
- injection préventive de 4 g d'acide epsilon amino-caproïque.

- A la 3ème heure : début de la transfusion lors du décollement de la face postérieure de la vessie.

- A la 4ème heure :

  - après 2 flacons de sang, collapsus artériel à 7mmHg
  - le remplissage avec du sang n'entraîne pas de remontée tensionnelle
  - l'injection en 2 fois d'une ampoule de Métaraminol soit 10 mg, ne modifie pas la tension.

- A la 6ème heure :

  - hémorragie en nappe de toute la loge de cystectomie et de la région rétropubienne ;
  - les tentatives d'hémostase pendant 9 heures conduisent à transfuser 82 flacons de sang.

- Le soir :

  - les examens biologiques objectivent une CIVD, mais là encore, quelle est la part des transfusions massives ?

- A la 16ème heure :
  - le malade est remis au lit après une bonne hémostase
  - la ventilation artificielle est maintenue pendant 48 heures.
- Au 3ème jour :
  - Apparition d'un gros foie, d'une turgescence des jugulaires, de troubles du rythme cardiaque :

  le malade décède dans un tableau faisant évoquer une embolie pulmonaire.

A l'autopsie :

- artères pulmonaires libres ;
- capillaires pulmonaires globalement thrombosés.

Monsieur Paul C..., 70 ans.

Dates	17-1-72	3-2-72	4-2-72
Plaquettes	280 000	40 000	70 000
TH	2'30/2'30		
TCK			
TQ	90 %		
Tt		42 %	56 %
VII + X		36 %	52 %
V		22 %	24 %
TT			
Fibrinogène		2,20 g	3,20 g
Lyse des Euglobulines		> 3 h	> 3 h
PDF		32 µg	34 µg
Hémolyse			
Acide amino-caproïque primitivement		4 g	
Traitement		héparine	

OBSERVATION n°3

Madame Paulette H..., 38 ans.

Diagnostic : Lithiase pyélocalicielle gauche.

Antécédents : Aucun antécédent notable.

Protocole Anesthésique : type I.

Intervention le 22/5/72

Pyélotomie sans néphrotomie.

- Après 1 h 30 d'intervention :
  - . rash urticarien du thorax et des épaules
  - . coloration rouge vif du thorax et du visage.
- A la 2ème heure :
  - . collapsus artériel
    tension artérielle à 6mmHg de maxima
  - . pression veineuse à 4cm d'eau (en lombotomie)
  - . fréquence cardiaque à 80 (inchangée par rapport au début de l'intervention)
  - . la transfusion de 2 flacons de sang n'entraîne pas de modification ni de la tension artérielle, ni de la pression veineuse
  - . injection lente mg par mg de 1 ampoule de Metaraminol soit 10 mg : aucune modification de la T.A ni de la P.V
  - . injection µg par µg d'Isoprotérénol jusqu'à 2 ampoules, soit 0,4 mg
    aucune modification ni de la T.A.
    ni de la P.V.
    ni de la fréquence cardiaque
- A la 4ème heure :
  - . saignement important de tous les calices et de toute la loge

. tentative d'hémostase pendant 5 heures
. la crase sanguine objective une fibrinolyse aiguë
. traitement de la fibrinolyse et fermeture.

- Réintervention :

. devant la persistance du syndrome hémorragique malgré les prescriptions d'Iniprol et de fibrinogène, la malade est reprise 4 heures après la fermeture ;
. néphrectomie d'hémostase ;
. la malade a reçu au total 76 flacons de sang ;
. elle sortira guérie de l'hôpital.

Madame Paulette H..., 38 ans.

Dates	20.5.72	22.5.72	23.5.72	24.5.72	27.5.72
Plaquettes	270 000	160 000	110 000	140 000	210 000
TH	2'30/2'30	3'30/3'	3'30/3'	2'30/2'30	2'30/2'30
TCK					
TQ	100 %	54 %	52 %	72 %	92 %
II		46 %	48 %	68 %	86 %
VII + X		48 %	38 %	70 %	84 %
V		36 %	32 %	44 %	78 %
Tt					
Fibrinogène		1,40	2,20	3,60	5,20
Lyse des Euglobulines		T > 3 H M 6 ' M+T 10'	T > 3 H M > 3 H	T > 3 H M > 3 H	
PDF		72 µg	92 µg	92 µg	
Hémolyse					
Acide amino-caproïque primitivement					
Traitement		Iniprol fibri-nogène			

OBSERVATION n°4

Mademoiselle Monique F... 24 ans.

Diagnostic : Insuffisance rénale chronique.

Antécédents : Insuffisance rénale

Protocole Anesthésique : type I

Intervention : le 16/8/72

Transplantation rénale - rein de cadavre.

- A la 2ème heure :
  - . collapsus avec T.A. maxima à 6mmHg
  - . P.V basse
  - . pas de tachycardie
  - . transfusion de 2 concentrés globulaires de leucocytes et de plaquettes.
- A la 4ème heure :
  - . saignement en nappe au niveau de la loge iliaque autour du rein en place
  - . les tentatives d'hémostase imposent la transfusion de 20 flacons de sang
  - . une crase sanguine faite à ce moment montre une fibrinolyse.
- A la 8ème heure :
  - . le rein saigne, ainsi que les anastomoses veineuses et artérielles, jusqu'ici étanches.
- A la 10ème heure :
  - . mise en place de spongel et fermeture sur redon sans détransplantation.
- En post-opératoire immédiat :
  - . ballonnement abdominal
  - . collapsus bien que la malade soit compensée.
- A la 36ème heure : détransplantation, la malade a reçu au total 47 flacons de sang.

le 19/8/72

Décès par insuffisance cardiaque.

Mademoiselle Monique F..., 24 ans.

Dates	1.7.72	16.8.72	17.8.72	18.8.72
Plaquettes	280 000	110 000	60 000	90 000
TH	3'/2'45	5'/3'	3'30/3'	3'15/3'
TCK				
TQ	90 %	60 %	62 %	66 %
II		56 %	42 %	60 %
VII + X		42 %	36 %	54 %
V		36 %	22 %	44 %
Fibrinogène		1,20 g	1,10 g	2,60 g
Lyse des Euglobulines		T > 3 H M 8' M+T 12'	T > 3 H M > 3 H	T > 3 H
PDF		92 µg	120 µg	110 µg
Hémolyse				
Acide amino-caproïque primitivement				
Traitement		Iniprol fibri-nogène		

OBSERVATION n°5

Madame Yvette T..., 57 ans. (4 R)

Diagnostic : lithiase coralliforme gauche.

Antécédents : hypertension artérielle
insuffisance rénale (créatinémie = 50 mg/l)

Protocole Anesthésique type I.

Intervention le 8/9/72

- pyélotomie et néphrotomiesgauches
- injection préventive de 4 g d'acide epsilon amino-caproïque.

- A la 2ème heure :
  - collapsus artériel, T.A. à 7 mmHg
  - ne réagit pas au remplissage par du sang et du dextran.
- A la 4ème heure ;
  - apparition d'un saignement en nappe des néphrotomies, de la pyélotomie et de la loge rénale nécessitant la transfusion de 80 flacons de sang en 4 heures.
- A la 8ème heure :
  - néphrectomie d'hémostase
  - les examens biologiques objectivent une C.I.V.D. typique
  - sous l'influence du traitement par l'héparine, l'hémorragie se tarit
  - fermeture de la loge.
- A la 10ème heure :
  - la malade est reconduite au lit.

le 9/9/72

- Insuffisance rénale oligo-anurique.
- Constitution d'un hématome lombaire et rétropéritonéal qui nécessite la transfusion de 12 flacons de sang.

le 10/9/72

- hémodialyse.

le 11/9/72

- apparition d'un syndrome hypoxique nécessitant l'intubation et la ventilation artificielle
- à ce syndrome s'ajoutent très vite des signes d'insuffisance cardiaque droite, puis des troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire
- à 23 heures
  arrêt cardiaque irrécupérable.

Madame Yvette T..., 57 ans.

Dates	8.9.72	9.9.72	9.9.72	10.9.72	11.9.72
Plaquettes	55 000	58 000	130 000	50 000	55 000
TH	3'30/2'30	4'/2'30	>10'/2'30	7'30/2'15	9'/2'30
TCK	120"/65"	89"/60	>120"/65"		
TQ	22"4/14"4	17"4/12"8	37"/14"5		
II	52 %	35 %	58 %		
VII + X	65 %	30 %	58 %		
V	16 %	25 %	47 %	36 %	68 %
Tt	35"/21" T+M:22"	23"/22"	>60"/19' T+M>60'		
Fibrinogène	1,4 g/l	1,3 g	2,7 g	3,40 g	4,70 g
Lyse des Euglobulines	T T+M>3 H M 2h45	> 2 h.	> 2 h.		
PDF		48 µg/ml			
Hémolyse	présente				
Acide amino-caproïque primitivement	4 g				
Traitement	héparine				

OBSERVATION n°6

Madame Simone L..., 50 ans (5 R.)

Diagnostic : duplicité rénale gauche
lithiase coralliforme du pyélon inférieur
urines infectées : pseudomonas aéruginosa

Antécédents : tuberculose rénale ancienne
néphrectomie droite pour lithiase coralliforme 3 mois auparavant.

Protocole Anesthésique type II.

Intervention le 20/9/72
Néphrectomie partielle gauche.

- A la 2ème heure on note :
  - un collapsus artériel T.A. à 7 mmHg
  - une hémorragie de la tranche de section rénale car le clampage du pédicule est impossible
  - transfusion rapide de 8 flacons de sang et prélèvement en vue d'une crase sanguine.

- A la 4ème heure :
  - hémorragie profuse de la loge rénale coïncidant avec les premiers résultats de la crase sanguine qui objectivent une fibrinolyse aiguë
  - le traitement de la fibrinolyse permet l'arrêt de l'hémorragie
  - la quantité totale de sang transfusé est de 18 flacons en 4 heures.

le 21/9/72

- réintervention pour décaillotage de la loge lombaire
- hémorragie digestive
- transfusion de 10 flacons de sang.

le 22/9/72

- des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire conduisent à la mise en place, à l'aveugle, d'une sonde d'entraînement endocavitaire ;
- puis : bloc auriculo-ventriculaire complet.
- Arrêt cardiaque irréversible.

A l'autopsie :

- artères pulmonaires libres
- thrombose diffuse des capillaires pulmonaires.

Madame Simone L..., 50 ans.

Dates	20.9.72	2I.9.72	22.9.72
Plaquettes	85 000	166 000	36 000
TH	3'/2'30	3'/2'15	7'30/2'30
TCK	113"/69"	90"/68"	180"/60"
TQ	20"/14"	18"8/12"8	19"/12"
II	65 %	65 %	50 %
VII + X	50 %	50 %	40 %
Tt	47"/20"	23"/18"	42"/20" T+M : 33"
Fibrinogène	1,60 g/l	2,30 g/l	2,30 g/l
Lyse des Euglobulines	M : 10' T+M : 15' T : 24'	M (T+M (3 H T (	
PDF	192 µg	192 µg	
Hémolyse			
Acide amino-caproïque primitivement			
Traitement	Iniprol fibri- nogène		

OBSERVATION n°7

Madame Françoise A..., 26 ans (7 R.)

Diagnostic : Lithiase coralliforme gauche
Urines infectées : germe non identifié.

Antécédents : Insuffisance rénale (urée : 1,10 g/l.)

Protocole Anesthésique Type I.

Intervention le 10-11-72

Néphrotomies et pyélotomie gauche.

- Après 1 h d'intervention :
  - évacuation d'urines purulentes sous tension dans le rein
  - injection de 4 g de Pénicline I.V. par l'anesthésiste-réanimateur.
- Après 1 h 30 :
  - rash urticarien prédominant au visage et au thorax, attribué à l'injection de Pénicline.
- A la 2ème heure :
  - collapsus cardio-vasculaire :
    TA = 6mmHg
    PV basse
    rythme cardiaque non modifié
- A la 4ème heure :
  - saignement en nappe de la loge rénale après la fermeture des néphrotomies
  - prélèvements en vue d'une étude de la crase sanguine
  - début des transfusions
  - les tentatives d'hémostase se poursuivent pendant 2 heures et amènent à transfuser 20 flacons de sang.

- A la 6ème heure :
  . fin de l'intervention
  . l'aspiration trachéale ramène du sang pur, la radio pulmonaire montre une opacité des lobes moyens et inférieurs droits
  . la malade est reconduite au lit et laissée sous ventilation artificielle.

le 11/11/72

- La diminution des plaquettes et le saignement trachéal persistant nous amènent à transfuser 4 flacons de sang et 24 unités de concentrés plaquettaires.

le 13/11/72

- la thrombopénie s'aggrave malgré les transfusions répétées de concentrés plaquettaires ;
- l'hémorragie trachéale persiste et fait envisager une pneumonectomie.

le 14/11/72

- devant l'aggravation progressive de la thrombopénie, on évoque la présence d'anticorps circulants anti-plaquettaires
- on décide d'interrompre les apports plaquettaires.

Les jours suivants :

- la thrombopénie se corrige lentement.

le 24/11/72

- la malade est transférée à l'hôpital Claude Bernard pour une septicémie : germes colibacille et seratia.

le 27/11/72

- Décès de la malade dans un tableau d'hypoxie réfractaire d'origine infectieuse.

Madame Françoise A...,26 ans.

Dates	15.6.72	10.11.72	11.11.72	13.11.72	14.11.72	16.11.72	22.11.72	23.11.72
Plaquettes	280 000	105 000	83 000	30 000	10 000	20 000	30 000	40 000
TH		2'45/2'	4'30/2'15	3'15/2'15	10'	3'30/2'	2'30/2'15	4'30/2'
TCK	60"/60"	93"/70"	67"/67"	59"/68"	90"/60"	54"/62"	65"/65"	91"/63"
TQ	13"6/12"	20"/12"	16"/12"	16"2/13"8	17"6/13"	17"/13"6	16"8/12"2	17"/12"8
II		55 %	55 %	90 %	93 %	93 %	50 %	50 %
VII + X		55 %	66 %	85 %	100 %	94 %	58 %	59 %
V		21 %	47 %	85 %	64 %	110 %	50 %	40 %
Tt	20"/19"	25"/22"	37"8/19"4	36"/21" T+M :29"	2'30 T+M 100	35"/23" T+M:29"	21"/21"	31"/19" T+M:24"
Fibrinogène	6,70 g	1,60 g	2,30 g	6 g	7 g	6,2 g	4,1 g	4,2 g
Lyse des Euglobulines		T : 1h30 T+M: 40' M : 30'	> 4 h.					
PDF		90 g						
Hémolyse		présente						
Acide amino caproïque primit.								
Traitement		-Pénicline 4g -Iniprol -Fibrin.						

OBSERVATION n°8

Madame Monique F..., 25 ans (8 R)

Diagnostic : lithiase coralliforme droite.
Antécédents : insuffisance rénale modérée
(créatinémie = 28 mg/l)

Protocole Anesthésique : type I
Intervention le 9/5/73
Néphrotomies et pyélotomie droite.

- A la 2ème heure :
  - chute de la T.A. à 7 mmHg
  - P.V. à 2 cm H_2O
  - le remplissage capillaire est rapide, la malade est anormalement rose
  - la fréquence cardiaque ne varie pas
  - c'est à ce moment que l'on demande une étude de la crase sanguine en dehors de tout saignement et de toute transfusion.
- A la 2ème heure :
  - la P.A. reste basse malgré un remplissage vasculaire avec des grosses molécules et des injections répétées de Métaraminol puis d'Isoprotérénol.
- A la 4ème heure :
  - saignement diffus de la loge rénale alors que les résultats de laboratoire montrent une fibrinolyse aiguë
  - cette hémorragie impose :
    - la transfusion de 18 flacons de sang
    - une néphrectomie d'hémostase
    - le traitement de la fibrinolyse.
- A la 7ème heure : fermeture de la loge rénale
  retour au lit de la malade.

Suites opératoires légère aggravation de l'insuffisance rénale pré-existante.

Mme Monique F..., 25 ans.

Dates	8.5.73	9.5.73	9.5.73	10.5.73	11.5.73	12.5.73	16.5.73
Plaquettes	275 000	125 000	100 000	80 000	90 000		150 000
TH	2'/2'	2'/2'	3'15/2'	3'30/2'	3'/2'15		2'30/2'30
TCK	64"/70"	46"/60"	117"/60"	83"/68"	68"/60"		68"/80"
TQ	12"6/11"8	14"6/12"6	18"6/12"8	15"8/12"4	17"/13"4	14"/13" (=80 %)	17"2/14"4
II		68 %	46 %	73 %	57 %	54 %	82 %
VII + X		85 %	56 %	64 %	70 %	93 %	88 %
V		79 %	26 %	50 %	65 %	84 %	140 %
Tt	23"/22"	24"/22"	22"4/22"4 T+M= 26"	27"/22"	24"/21"		28"/22" T+M =24"
Fibrinogène	4,3 g/l	1,9 g/l	1,65 g/l	3,2 g/l	5 g/l	6,1g/l	6,6g/l
Lyse des Euglobulines		T =>3 H M. = 2' T+M = 4'	>3 H				
Hématocrite	41 %	39 %	27 %	31 %	43 %		32 %
PDF		120 µg	120 µg	120 µg	60 µg		60 µg
Traitement		↑ Intervent. 2 H. après I N C	5 h après Iniprol Fibrinog.				

OBSERVATION n°9

Monsieur Simon C..., 50 ans (9 R)

- Diagnostic : lithiase pyélo-calicielle gauche
  urines infectées, colibacille.
  Antécédents : aucun antécédent notable.
  Protocole Anesthésique type II.
  Intervention le 29/10/73
  - pyélotomie gauche
  - injection préventive de 4g d'acide epsilon amino-caproïque.

- A la 2ème heure :
  - collapsus cardio-vasculaire avec chute de la P.A. à 8 mmHg
  - P.V basse = 0 cm H_2O
  - Bon remplissage capillaire
  - Fréquence cardiaque inchangée
  - On débute les transfusions per-opératoires.

- A la 3ème heure :
  - apparition d'un syndrome hémorragique en nappe de la loge rénale.

- A la 4ème heure :
  - néphrectomie d'hémostase
  - les résultats de la crase sanguine objectivent un syndrome évoquant une C.I.V.D.

Suites opératoires

- simples
- le malade a reçu 18 flacons de sang au total.

Monsieur Simon C...., 50 ans.

Dates	28.10.73	29.10.73	30.10.73	30.10.73	31.10.73	5.11.73
Plaquettes		70.000	40.000	20.000	79.000	255.000
TH		3'/3'	3'/2'45	3'45/2'45	2'45/2'15	2'30/3'
TCK	58"/63"	58"/65"	42"/55"	57"/63"	61"/68"	63"/70"
TQ	75 %	17"2/12"4	15"8/14"	15"6/13"2	16"2/14"	16"8/13"8
II		47 %	60 %	54 %	44 %	70 %
VII + X		36 %	45 %	53 %	48 %	70 %
V		45 %	70 %	46 %	74 %	120 %
TT		24"/20"4	19"/22"	24"2/19"2	21"6/23"6	26"6/21"4 T+M: 23"8
Fibrinogène		1,70 g	1,90 g	2,40 g	4 g	6,20 g
Lyse des Euglobulines		> 3 h		> 3 h.		
PDF		96 µg		12 µg		12 µg
Hanolyse						
Acide Amino caproïque primitivement		4 g.				
Traitement			héparine			

OBSERVATION n°10

Monsieur Serge C..., 54 ans.

Antécédents : 28 Septembre 1973 : néphrectomie élargie par thoracophréno-laparotomie pour lithiase pyélique d'acide urique (erreur de diagnostic = pris pour un cancer du bassinet).

Diagnostic : recherche d'un corps étranger, suspecté devant : un syndrome pleural récidivant, une ascension de la coupole diaphragmatique et une température élevée.

Protocole Anesthésique type I.

Intervention le 10/12/73

thoraco-phréno-laparotomie.

- A la 1ère heure d'intervention :
  - . rash urticarien généralisé
  - . remplissage capillaire accéléré.
- A la 2ème heure :
  - . collapsus artériel, T.A. à 6 mmHg
  - . P.V stable
  - . pouls bien frappé, sans tachycardie
  - . malade bien coloré
  - . une petite plaie du foie difficile à suturer impose la transfusion de 3 flacons en 2 heures.
- A la 4ème heure :
  - . saignement diffus :
    - 1- pleural (zone de décortication)
    - 2- hépatique
    - 3- rétro-colique droit
  - . tentatives d'hémostase difficiles
    - 40 flacons de sang sont nécessaires
  - . les résultats de la crase sanguine à ce moment objectivent une fibrinolyse typique.
- A la 12ème heure :
  - . fermeture de la paroi.

Suites opératoires

- collapsus persistant
- saignement par la lame
- ballonnement abdominal
- le malade est repris 5 h après avoir été remis au lit.

Réintervention

- saignement au niveau de la plaie du foie et de l'artère rétro-colique droite
- reprise de l'hémostase qui devient efficace
- le malade a reçu au total 97 flacons de sang.

Suites opératoires

- les examens biologiques montrent une C.I.V.D.
- le malade reçoit de l'héparine à partir de la 36ème heure
- il reste sous ventilation artificielle pendant 3 jours.

le 17/12/73

- le malade va bien
- crase sanguine normale

le 25/12/73

- septicémie dont le point de départ est un hématome intra et rétro-péritonéal infecté.

le 30/12/73

- Décès du malade dans un tableau hémorragique (meloena-hématémèse).

Monsieur Serge C..., 54 ans.

Dates	8.I2.73	I0.I2.73	II.I2.73	I2.I2.73	I3.I2.73
Plaquettes	350 000	110 000	20 000	60 000	110 000
II	92 %	50 %	30 %	68 %	89 %
VII + X	98 %	62 %	30 %	72 %	92 %
V	89 %	34 %	11 %	22 %	46 %
Fibrinogène	5,2 g	1,10 g	1,60 g	3,20 g	4,60 g
Lyse des Euglobulines		T > 3 H M : 10' M+T:12'	T>3 H M>3 H	T>3 H M>3 H	
PDF		120 µg	186 µg	186 µg	
Hémolyse		présente			
Acide amino caproïque primitivement					
Traitement		Iniprol Fibri- nogène	Héparine		

II- LE SYNDROME HEMORRAGIQUE OBSERVE (9)

1- Les interventions pratiquées ont été les suivantes :

7 lithiases rénales coralliformes
1 transplantation rénale
1 cystectomie totale
1 thoraco-phréno-laparotomie.

Dans tous les cas, l'unicité de la symptomatologie clinique et biologique évoque un syndrome malin.

2- Les signes cliniques

a- Le premier signe clinique est dans quatre cas, un rash urticarien survenant 1 heure 30 après le début de l'intervention

b- Entre la 2ème et la 3ème heure, dans tous les cas, une baisse progressive de la pression artérielle systolique (environ 6) avec une différentielle conservée a attiré l'attention de l'anesthésiste-réanimateur.

La fréquence cardiaque ne se modifie pas ; le remplissage capillaire n'est pas ralenti comme en témoigne la coloration rose de la peau.

Il s'agit d'un collapsus artériel isolé, sans autre signe alarmant. Il est à noter que cette baisse de la pression artérielle ne réagit ni au remplissage, ni aux amines pressives α ou β mimétiques.

c- Trois à cinq heures après le début, dans tous les cas, apparaît un saignement isolé au niveau de la plaie opératoire, puis, un saignement en nappe de la paroi, enfin, dans un cas, un saignement trachéal donc à distance.

d- L'évolution clinique s'est toujours faite dans le sens de l'arrêt progressif de l'hémorragie sous l'influence du traitement de la C.I.V.D. ou de la fibrinolyse. Malgré cela, dans 5 cas, au troisième jour est survenu un état de choc rapidement irréversible avec tous les signes de l'I.V.D aiguë précédant

des troubles du rythme et de la conduction évoluant vers la mort quelles que soient les thérapeutiques mises en oeuvre (ventilation artificielle, isoprotérénal, massage cardiaque..) aucune explication valable n'a permis de retrouver l'étiologie de ces insuffisances cardiaques.

Deux malades sont décédés dans les suites post-opératoires de septicémie, il s'agit malheureusement d'une complication fréquente en chirurgie urologique.

Finalement : seuls trois malades ont survécu, mais, l'intervention avait été écouttée par une néphrectomie précoce. La notion de temps semble avoir une grande importance. Nous la retrouverons plus tard dans le chapitre sur la toxicité de l'oxyde d'éthylène.

3- Le syndrome biologique

L'étude de la crase sanguine faite chez tous les malades montre :

- une thrombopénie
- une diminution des facteurs V, VII, VIII
- une diminution de la fibrinémie, un test de Von Kaula positif et un taux des PDF augmenté pour les six fibrinolyses.
- L'hémolyse est présente dans les 3 cas où elle a été recherchée.
- L'hémoglobinurie n'a pas été dosée : la présence de sang dans les urines est fréquente en urologie, ce facteur n'a pas attiré l'attention.

Au total six fibrinolyses et quatre C.I.V.D. ont été constatées. Chez ces dernières une injection préventive de 4g d'acide epsilon-amino-caproïque avait été pratiquée (on sait que l'inhibition de la fibrinolyse constitue un mécanisme favorisant les C.I.V.D., puisqu'elle supprime un moyen de défense de l'organisme).

Nous résumons dans un tableau, les données concernant nos dix malades.

Interventions	Acide amino caproïque primit.	Succession des signes cliniques.	Nombre de flacons de sang	Syndrome biologique	Evolution	Hémolyse
1°) Lithiase pyélo calicielle	4 g.	R_c - C - H -	37	C.I.V.D.	décès par I.C. au 3° jour	
2°) Cystectomie totale	4 g.	C - H -	82	C.I.V.D.	Décès par I.C. au 3° jour	
3°) Lithiase pyélo-calicielle	0	R_c - C - H -	76	Fibrinolyse	Néphrectomie d'hémostase. Survie.	
4°) Transplantation rénale	0	C - H -	47	Fibrinolyse	Décès par I.C. au 3° jour	
5°) Lithiase pyélo-calicielle	4 g.	C - H -	92	C.I.V.D.	Décès par I.C. au 3° jour	Présente
6°) Lithiase pyélo-calicielle	0	C - H -	28	Fibrinolyse	Décès par I.C. au 3° jour	
7°) Lithiase pyélo-calicielle	0	R_c - C-H-Ht.	32	Fibrinolyse	Décès par septicémie au 17° jour	Présente
8°) Lithiase pyélo-calicielle	0	C - H -	18	Fibrinolyse dépistée avant la 2° heure.	Néphrectomie d'hémostase - Survie.	
9°) Lithiase pyélo-calicielle	4 g.	C - H -	18	C.I.V.D.	Néphrectomie d'hémostase - Survie.	
10°) Thoraco phréno-laparotomie	0	R_c - C - H -	97	Fibrinolyse	Décès par septicémie au 20° jour	Présente

Rc = rash cutané - C = Collapsus - H = Hémorragie - Ht = Hémorragie trachéale

III- DISCUSSION SUR LES CAUSES DE CE SYNDROME

A- Imputables au malade

1- La chirurgie de la lithiase coralliforme

Devant ces syndromes hémorragiques importants, la chirurgie de la lithiase coralliforme, délabrante pour le parenchyme rénal, pouvait être responsable de ces troubles de l'hémostase. Ce fut l'objet de la thèse de Madame RUFFIN (56).

Sur 108 dossiers étudiés, Madame RUFFIN retenait 10 interventions qui avaient été compliquées d'accidents hémorragiques graves :

- 2 C.I.V.D. pures
- 3 fibrinolyses
- 1 grande thrombopénie
- et 2 syndromes complexes caractéristiques des troubles de l'hémostase secondaire aux transfusions massives.

Ces 3 derniers dossiers de malades ne rentrent pas dans le cadre de notre étude, c'est pourquoi nous ne les rapportons pas.

De l'étude de ces dossiers, elle tirait des conclusions pratiques qui visaient à réduire au maximum le nombre de ces complications.

- sur le plan local :
  - . une bonne indication opératoire
  - . une technique chirurgicale douce et patiente.
- sur le plan général :
  - . une bonne stérilisation des urines
  - . une enquête hématologique pré-opératoire poussée
  - . une bonne surveillance hématologique per opératoire permettant d'identifier la cause d'un éventuel syndrome hémorragique diffus.

. une grande prudence en ce qui concerne l'emploi de drogues à visée hémostatique, notamment les inhibiteurs de la fibrinolyse, administrés seulement en cas de fibrinolyse patente c'est à dire, devant un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines.

Toutes ces précautions étaient citées pour diminuer les risques, mais elles ne les enrayaient pas. De plus, des syndromes absolument identiques à ceux décrits dans cette thèse ont été rencontrés au cours d'autres interventions urologiques :

- une transplantation rénale ;
- une cystectomie totale ;
- une thoraco-phréno-laparotomie.

2- La chirurgie urologique (38)

On peut parler de risques inhérents à la chirurgie urologique. La chirurgie de la lithiase coralliforme tout comme la cystectomie totale mettent en contact parenchyme rénal et urines. Or, l'urokinase active directement le plasminogène en plasmine et est responsable de fibrinolyse. La cystectomie totale, chirurgie du petit bassin, entraîne de nombreuses manipulations : de la prostate, de la vessie, cette chirurgie peut être incriminée devant des troubles de l'hémostase. Mais alors, pourquoi a-t-on rencontré le même syndrome au cours d'une thoraco-phréno-laparotomie ?

3- L'infection (62)

La fréquence des infections urinaires en urologie pourrait nous fournir une bonne explication. En effet, l'infection locale peut entraîner des troubles de l'hémostase. Divers auteurs ont mis en évidence des coagulases et des fibrinolysines bactériennes (streptokinase et staphylokinase)(18). La staphylocoagulase, par exemple, s'unit à la prothrombine pour former un complexe ayant la même action que la thrombine (57).

Nous pouvons aussi évoquer avec Madame RUFFIN :

- l'inflammation qui s'accompagne d'une vaso-dilatation locale ;

- l'afflux de leucocytes et l'activation de leur potentiel pro-coagulant qui peut déclencher une C.I.V.D. (45) ;

- le choc endo-toxinique dû à la dissémination bactérienne, au cours des manipulations du rein infecté ;

- le role de facteurs pro-coagulants secrétés par le germe lui-même.

L'infection favorise ou entretient l'hémorragie, mais, nous ne la retiendrons pas comme pouvant être responsable des syndromes hémorragiques observés, 60 % de nos malades n'étant pas infectés.

4- L'insuffisance rénale chronique

Nous savons qu'une altération importante de la fonction rénale s'accompagne fréquemment d'anomalies de l'hémostase :

- anomalies plaquettaires. Parfois, c'est une thrombopénie, mais le plus souvent c'est une insuffisance fonctionnelle plaquettaire se manifestant par un temps de saignement allongé, une diminution de l'agrégation plaquettaire, une faible adhésivité plaquettaire, une insuffisance du facteur 3, expliquant l'altération de la consommation de la prothrombine (16) ;

- les anomalies plasmatiques sont plus fortuites. Le taux du fibrinogène est modérément augmenté, le facteur VIII lui est régulièrement augmenté, le temps de thrombine peut être allongé, l'activité fibrinolytique globale est en général basse.

Contrairement à l'I.R.A., l'I.R.C. n'est pas elle seule responsable de syndrome hémorragique comparable au nôtre. De plus, nos malades n'étaient pas tous en I.R.C. (37).

5- Le rejet du transplant

Nous ne pouvons l'évoquer que pour une seule malade ayant subi une transplantation rénale. Cette femme fut opérée

le 17/8/72 dans l'après midi ; elle décédait le 20/8/72 au matin après avoir reçu 47 flacons de sang, dans un tableau de fibrinolyse aiguë. On peut incriminer l'ischémie du transplant, l'acidose, les sutures vasculaires, un rejet suraigu dont le processus de dépense vis à vis de la C.I.D. peut se manifester par une fibrinolyse (54).

6- Reste une anomalie pré-existante de l'hémostase, diagnostic le plus facile à éliminer devant les examens de laboratoire.

Rien ne permet de dire que la cause de ce syndrome provient du malade. En chirurgie urologique, les malades sont toujours "identiques" en fonction de leurs troubles.

B- Causes iatrogènes

1- Les transfusions massives

C'est certainement le point le plus important de la discussion. Chez ces malades qui ont reçu de nombreux flacons de sang, comment ne pas incriminer un tel facteur ?

Les accidents sont particulièrement à redouter sous anesthésie générale, parce qu'un bon nombre de signes cliniques habituels, notamment les douleurs lombaires n'existent plus. Aussi, en présence d'une chute tensionnelle, surtout accompagnée d'hémoglobinurie, d'élévation de la température centrale et d'un saignement en nappe, il faut soupçonner un accident de la transfusion, soit incompatibilité du sang transfusé, soit transfusion de sang infecté, car, quelle qu'en soit la cause, l'hémolyse intra-vasculaire est génératrice de C.I.D (12).

Devant un polytransfusé, on peut aussi évoquer :

- l'intoxication citratée aiguë qui, chez les sujets en état de choc, peut entraîner une incoagulabilité ;
- les troubles de l'hémostase engendrés par des transfusions de sang conservé, sont capables d'augmenter un saignement d'origine locale.

Quels arguments nous font rejeter la possibilité de tels accidents ?

a- En salle d'opération, le groupe du malade et chaque flacon de sang sont vérifiés, sauf circonstances exceptionnelles et dramatiques.

b- Une vérification a montré qu'il n'y a eu, ni accident par erreur de groupage, ni transfusion de sang infecté.

c- Chez tous les malades, le collapsus et le saignement en nappe ont débuté avant même que l'on puisse parler de transfusions massives. Le raisonnement est inverse, c'est le collapsus et l'hémorragie débutante qui ont obligé à transfuser massivement. Dans de bonnes conditions, l'ablation d'un calcul coralliforme ne nécessite la transfusion que de 4 à 5 flacons.

2- Les techniques anesthésiques

Elles ont été mises hors de cause, car, la ventilation mécanique soigneusement contrôlée, permet d'éliminer la possibilité d'hypoxie et d'hypercapnie.

Notre protocole anesthésique est fixé depuis bien longtemps = DDV ou Dro-Phéno, il n'a pas subi de modifications, jamais, nous n'avons employé l'halothane. Par contre, tous nos malades ont eu en commun l'utilisation d'un matériel stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

3- Rôle de la stérilisation du matériel par l'oxyde d'éthylène.

Notre attention fut retenue plus particulièrement par l'appareil de Jouvelet, celui-ci étant posé systématiquement dans le service. Au départ, un glucosé passe lentement et dés que cela est nécessaire, il est relayé par un flacon de sang. Le dispositif comprend une tubulure et un tuyau en caoutchouc, ce dernier est stérilisé à l'oxyde d'éthylène par les infirmières.

L'un des anesthésistes rapporte qu'un jour son Jouvelet débitait mal. Aprés avoir démonté la perfusion et coupé le raccord en caoutchouc, il constata la présence de cristaux insolubles dans l'eau.

Ceux-ci pourraient être des cristaux de Chlorhydrine de glycol comme on le verra plus loin.

En tout cas, devant un doute sur ce mode de stérilisation :

- Dans un premier temps, nous avons cessé d'utiliser du matériel stérilisé à l'oxyde d'éthylène et nous n'avons pas vu se reproduire ce syndrome. Parallèlement, la consommation moyenne mensuelle est passée de 180 à 140 flacons (400 ml) soit une diminution de 22 % malgré un accroissement d'activité chirurgicale de 25 % environ.

- Dans un deuxième temps, nous avons pensé à doser la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène contenue dans une tubulure de Jouvelet et nous avons constaté qu'elle voisinait 110ppm aprés un mois de stérilisation.

Devant ces résultats, nous voulions une preuve directe elle nous fut fournie par une étude de cathéters I.V. contenant des taux résiduels connus d'oxyde d'éthylène.

DEUXIEME PARTIE

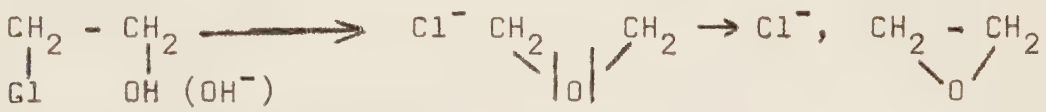
LES PROPRIETES DE L'OXYDE D'ETHYLENE ET LA TECHNOLOGIE DE SON EMPLOI POUR LA STERILISATION.

L'oxyde d'éthylène est actuellement reconnu comme le meilleur agent gazeux de stérilisation. C'est en 1942 aux Etats Unis, que PHILLIPS et KAYE en firent une étude systématique (48, 49).

1°- Synthèse du composé

Dans les fours de cracking, l'oxydation de l'éthane selon la méthode de Lavera-Naphtachimie aboutit à la formation d'oxyde d'éthylène.

En laboratoire, on réalise, à partir de la monochlorhydrine la réaction catalytique suivante :



2°- Propriétés physiques : poids moléculaire = 44,03

L'oxyde d'éthylène gazeux est incolore et plus dense que l'air.

. Masse volume à 0°C en $g.l^{-1}$	1,965
. Densité par rapport à l'air	1,52
. Tension de valeur à 0°C	0,73 bar
à 50°C	3,60 bar
. Concentration en volume du mélange détonant oxyde d'éthylène/air sous 1 atmosphère	de 3 à 100 pour cent
. Température de décomposition sous 1 atmosphère	571° C

L'oxyde d'éthylène liquide est incolore et mobile :

- point de congélation -113°C
- point d'ébullition 10,7°C

De ces quelques propriétés, on retient que l'oxyde d'éthylène est liquide à 10°C sous 1 atmosphère et qu'il faut lui fournir des calories pour le vaporiser. L'oxyde d'éthylène gazeux est détonant en toutes proportions dans ses mélanges avec l'air. Sa densité étant plus forte que celle de l'air ou de l'azote, il doit exister un système de brassage s'il n'est pas utilisé seul. Par ailleurs, son odeur caractéristique permet de l'identifier facilement.

La solubilité :

- dans l'eau, elle est très grande à une température égale ou inférieure à 10°C
- dans les métaux, elle est nulle
- dans les plastiques et le caoutchouc, elle est importante et il se surajoute un phénomène de désorption qui dépend de la nature du plastique, de son épaisseur, de l'aération, de la température.

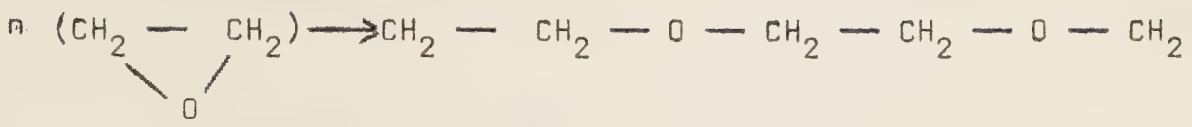
3°- Propriétés chimiques

2 Réactions chimiques sont importantes à retenir pour le clinicien :

a- L'alkylation dont l'équation globale est la suivante :

En présence d'eau, en milieu acide et à une température élevée, la formation de chlorhydrine de glycol est très importante.

b- Polymérisation



Cette réaction est très exothermique, explosive, elle est favorisée par la chaleur, la pression, la lumière et de nombreux catalyseurs tels les chlorures de fer, l'étain, le zinc, l'aluminium, le potassium, le cuivre. Les récipients de stockage doivent donc être en acier.

4°- Propriétés biologiques

Ce sont les réactions d'alkylation qui confèrent à l'oxyde d'éthylène ses effets destructeurs sur la matière vivante. L'action sur les enzymes et sur les principaux constituants de la matière vivante (acides nucléiques : ARN, ADN ; protéines ; vitamines) est particulièrement nette.

Cet agent alkylant a une action radiomimétique provoquant des mutations sur les noyaux en division cellulaire (15).

Son action microbicide est très étendue et très efficace (6, 20, 33, 48) et fonction du temps d'exposition. Les virus, les spores de cryptogames, les moisissures, les rickettsies, les bactéries sous leur forme végétative ou sporulée sont tous détruits par le gaz (42, 22, 29, 17).

Le Bacillus subtilis, gram positif, non pathogène est le plus résistant de tous les spores. Il est utilisé comme témoin de stérilité par de nombreux expérimentateurs (3, 19).

De ces propriétés découlent certaines incompatibilités de nombreux principes actifs contenus dans les médicaments étant alkylés :
les acides aminés, les vitamines, les antibiotiques, ne pourront être stérilisés par ce gaz.

5°- Méthodes de dosage

De nombreuses techniques sont décrites dans la littérature.

a- Méthodes physiques

- La chromatographie en phase gazeuse semble la plus retenue par l'ensemble des auteurs (4, 35, 61).

- THOMAS et LONGMORE (60) utilisent une lecture directe dans l'infra-rouge.

b- Méthodes colorimétriques

- Celle de CRITCHFIELD et JOHNSON (11) fondée sur la transformation de l'oxyde d'éthylène en formal déhyde et réaction de ce dernier avec l'acide chromotropique.

- Celle de F.A. GUNTHER et ALII (26), microméthode utilisant la réaction colorée avec la lipédine.

- Une méthode titrimétrique est décrite par D.A. GUNTHER. L'oxyde d'éthylène est titré par une solution d'acide bromhydrique en présence de cristal violet (27, 28).

c- Méthode biologique : mesure de l'action des résidus d'oxyde d'éthylène sur les larves de chironomes.
Le procédé décrit par KIGER et AZRIA (34) consiste à mettre en contact les larves et le produit dissous dans des conditions déterminées de temps, de température et de pH. L'état des larves est ensuite coté de 1 à 5 en examinant 50 larves.

d- Méthode pratique de G. LE MOAN, M. CHAIGNEAU et M. LACOMME (39, 40)

- Aux techniques d'extraction par le vide, nécessitant des installations spéciales, les auteurs ont préféré la distillation qui est une méthode facile à mettre en oeuvre, peu onéreuse et à la portée de n'importe quel laboratoire.

Ils ont choisi un entraînement avec l'eau comme solvant. La chaleur favorise la libération de l'oxyde d'éthylène des

matériaux expérimentés. Le gaz est ensuite entraîné et capté par de l'eau refroidie dans laquelle il est très soluble. Le gaz recueilli est alors dosé. Il a été préféré le dosage par réaction chimique,simple, très sensible et demandant peu de matériel. Dans des conditions précises, on peut atteindre une sensibilité de l'ordre du p.p.m.

Par cette méthode, on ne dose que l'oxyde d'éthylène. Il s'agit d'un dosage colorimétrique du gaz, entraîné par l'eau, par l'acide chromatropique de sodium en milieu sulfurique concentré après transformation de l'oxyde d'éthylène en formaldéhyde. Ce procédé ne permet pas le dosage de la chlorhydine de glycol parfois aussi incriminée dans les accidents dus à cet agent désinfectant. Mais les études systématiques sur la nature des gaz fixés ont montré que l'oxyde d'éthylène était uniquement dissous dans le plastique. En effet, la totalité ressortait inchangée chimiquement lors de l'extraction.

6°- Technologie de la stérilisation (21)

Plusieurs facteurs sont importants dans le succès d'une stérilisation au gaz : la concentration du gaz, la durée de contact, la température de l'opération, l'humidité du milieu. Les concentrations généralement utilisées pour stériliser le matériel médico-chirurgical vont de 0,4 à 1,2 g d'oxyde d'éthylène par litre d'air (50). La destruction des bactéries dépendant du produit concentration x durée, le temps fixé sera inversement proportionnel à la concentration choisie.

Il est bien entendu nécessaire que le gaz diffuse à travers toutes les parois successives des emballages de l'objet à stériliser. L'augmentation de la température favorisant les réactions d'alkylation, on aura bénéfice à faire varier celle-ci dans les limites de +20°C à +54°C selon le matériel, dans ces limites le Q 10 = 2,7, si la température est supérieure à 54°C le Q 10 = 1,8.

L'humidité nécessaire est en pratique apportée oar l'air extérieur que l'on mélange au gaz. Le matériel à stériliser doit être propre, cependant les détergents à base d'ammo-

nium quaternaire sont à proscrire car ils réagissent avec l'oxyde d'éthylène donnant des composés toxiques. En effet, des accidents ont été rapportés dans un service d'ORL (13).

Des tests de stérilité doivent toujours être effectués à la fin de chaque opération, comme le prescrit le règlement.

La désorption du gaz est un impératif.
Le vide, le rinçage par l'air puis la ventilation finissent par éliminer ce composé. La faculté de désorption (41) qui est le phénomène antagoniste et indépendant de l'absorption se mesure par le coefficient de diffusion du gaz dans le solide. Ainsi ce coefficient est pour le poly-uréthane 20 fois plus faible que pour le caoutchouc.

Cette désorption est lente et exponentielle en fonction du temps (8).

Elle est considérablement ralentie par l'épaisseur de l'échantillon.

Les objets métalliques ne retiennent pas du tout l'oxyde d'éthylène.

7°- Toxicité de l'oxyde d'éthylène (7,23,24,25,28,32, 46,53).

1/ Toxicité cellulaire

a- En 1967, BAIN et LOWENSTEIN ont mis en présence des cultures de leucocytes et des tubes plastiques stérilisés par l'oxyde d'éthylène. La plupart des cellules sont mortes (2).

b- Une expérimentation sur du sang humain conservé, est rapportée par O'LEARY et W.L. GUESS (47). Elle montre que le taux d'oxyde d'éthylène résiduel joue peu sur la quantité de GR hémolysés, mais, intervient sur la vitesse d'apparition de cette hémolyse.
Le temps d'exposition est un facteur très important à considérer. Avec des concentrations de 78,6 mg d'OE par ml de sang

l'hémolyse peut être vérifiée à l'oeil nu. C'est donc un agent hémolysant rapide et puissant (10). L'explication du phénomène n'est pas connue, (Voir courbe page suivante).

c- MATSUMOTO (44) rapporte une étude histologique après avoir implanté en S.C., chez des rats, des cathéters stérilisés par l'oxyde d'éthylène et des cathéters stérilisés par la vapeur.

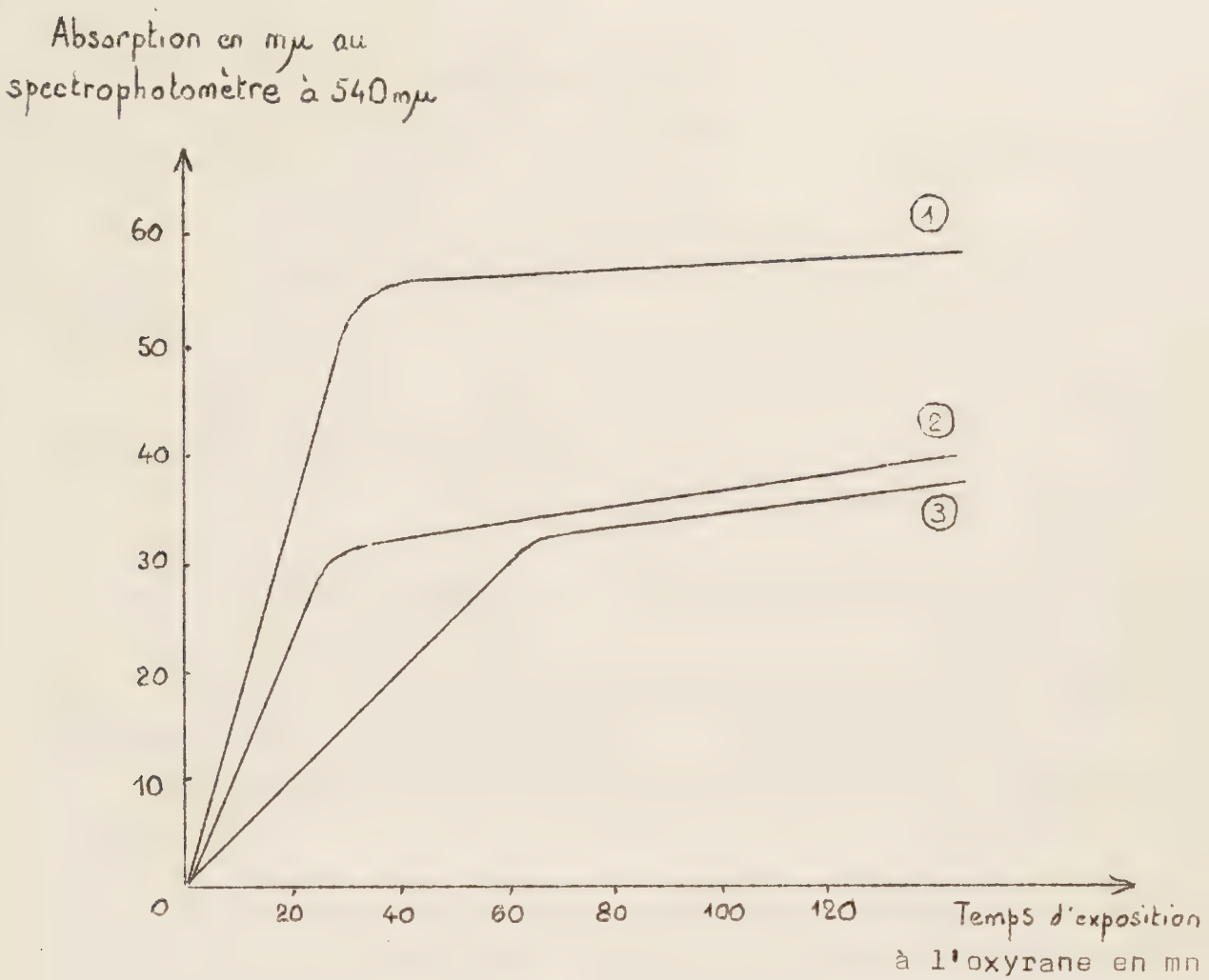
Les cathéters stérilisés par l'O.E sont utilisés après des temps d'aération différents : 6 h, 24 H, 48 h, 72 h, 96 h, 168 h.

Le sacrifice des rats a lieu 24 h, 48 h, 72 h, 1 semaine après l'implantation des cathéters:

- rats sacrifiés 24 h après l'implantation de cathéters ayant été aérés 6 h
  l'histologie montre au niveau du cathéter stérilisé par l'O.E
  . un oedème
  . une coagulation intra-vasculaire
  . des infiltrats cellulaires
  . des thrombus

- rats sacrifiés 24 h après l'implantation
  Après 48 h d'aération des cathéters :
  pas de différence significative entre les tissus avoisinants les cathéters stérilisés par l'oxyde d'éthylène et ceux stérilisés par la vapeur.

d- Des expériences préliminaires ont été menées dans le laboratoire du Dr VERGOZ. Des tubes en plastique qui venaient d'être stérilisés par l'O.E ont été mis en présence de plasma humain conservé. Le dosage des facteurs de la coagulation au bout de 24 h n'a montré aucune modification de ces derniers.



Les courbes représentent la quantité de globules rouges hémolysés en présence de

1 = 78,6 mg d'OE/ml de sang

2 = 47,2 mg d'OE/ml de sang

3 = 23,6 mg d'OE/ml de sang

2/ Toxicité chez l'animal

STANLEY (59) a étudié la toxicité de l'O.E. chez le chien.

a- Dans une première partie, 27 chiens sont soumis à 40 minutes de CEC. Ces 27 chiens sont divisés en 2 groupes.

- Le groupe I.A. de 9 chiens, dont la CEC est stérilisée par la vapeur à l'autoclave :

. pour 4 chiens (I.A-1), la circulation pulmonaire n'est pas exclue ;

. pour 5 chiens (I.A-2), la circulation pulmonaire est exclue.

De ces 9 chiens, un seul n'a pas survécu à la perfusion. Dès le début de la CEC, il a eu un urticaire généralisé suivi bientôt d'une hémorragie de tout le champ opératoire.

A l'origine de cet accident serait une erreur transfusionnelle.

- Le groupe I.B. de 18 chiens, dont la CEC est stérilisée par l'O.E et utilisée après une heure et demie de désorption :

. pour 9 chiens (I.B-1) la circulation pulmonaire est exclue ;

. pour 9 chiens (I.B-2) la circulation pulmonaire n'est pas exclue.

Les 9 chiens du groupe (I.B-1) sont tous morts dans un délai de 3 heures après l'opération sans s'être réveillés. Dans la phase post-opératoire immédiate, les auteurs notent :

- un choc sévère avec hypotension artérielle et veineuse suivi
- d'un oedème pulmonaire avec une pression de l'atrium gauche très basse (3 mmHg)
- les vasopresseurs et les vasodilatateurs n'ont été suivis que d'un très bref effet bénéfique.

Des chiens du groupe I.B-2, 6 sont morts de détresse respiratoire en dépit d'une assistance ventilatoire. Les trois autres ont eu aussi une détresse respiratoire mais celle-ci a régressé lentement les jours suivant l'opération.

b- Dans une deuxième partie (groupe II), les auteurs ont injecté en I.V de l'O.E dilué dans du sérum physiologique à la température de 21°C. Ils ont cherché à déterminer la DL 50.

Chez le chien, la DL 50 est de 0,33 g d'O.E. par kg :

- 2 chiens ont reçu la DL 50, ils sont décédés 1 heure et demie après l'injection ;
- 2 chiens ont reçu la $\frac{DL\ 50}{2}$, ils sont décédés 3 heures après l'injection.

Les 4 chiens sont morts dans le tableau suivant :

- . vomissements
- . convulsions
- . oedème papillaire
- . exophtalmie
- . collapsus artériel et veineux
- . choc irréversible ne répondant ni aux stéroïdes, ni aux transfusions, ni à l'isoprotérénol.

- 2 chiens ont reçu la $\frac{DL\ 50}{4}$, ils ont survécu mais sont notés dans les suites de l'injection :
  - . des vomissements
  - . un oedème papillaire
  - . une arythmie qui a régressé spontanément.

Les auteurs concluent que :

1°- Le décès des chiens soumis à la CEC est secondaire au passage d'oxyde d'éthylène dans le sang. Les signes cliniques présentés par les chiens dans la 2ème expérimentation étant identiques à ceux des chiens de la 1ère expérimentation.

2°- Le poumon joue un rôle de filtre.
3 chiens ont survécu après une CEC dont la circulation pulmonaire n'était pas exclue. L'autopsie des chiens décédés, montre une pneumonie massive probablement secondaire aux effets toxiques du gaz.

3/ Toxicité chez l'homme

a- L'exposition à une atmosphère viciée par de l'O.E peut entraîner de nombreux troubles :

- des nausées, des vertiges
- des troubles gastriques
- des irritations muqueuses généralisées.

Les premiers signes sont liés à une irritation.
Lorsque l'intoxication est plus importante, des troubles dus à une congestion et à une vaso-dilatation apparaissent

- troubles respiratoires en particulier.

La mort peut survenir par OAP, insuffisance rénale ou insuffisance hépatique.

Chez les sujets exposés à l'O.E., la NFS montre fréquemment une lymphocytose. L'anatomopathologie découvre une hypertrophie des ilôts de Langerhans et une hypertrophie des surrénales.

A long terme, on peut se demander si cet agent alkylant, qui a des propriétés radiomimétiques, ne peut pas être responsable de mutations et d'action cancérigène. Là, les opinions des auteurs divergent (14, 31).

b- Les accidents locaux

- A court terme, les traces d'oxyde d'éthylène s'hydrolysent au contact des tissus, entraînant la formation de chlorhydrine de glycol qui peuvent être générateurs de brûlures des mains ou des avant-bras par des gants chirurgicaux (55).

- J.M. MANTZ a rapporté (43) des accidents de sténoses trachéales survenues après stérilisation des canules de trachéotomie à l'oxyde d'éthylène, dans le service de réanimation de Strasbourg. Il s'agissait de lésions bourgeonnantes et hémorragiques.

Dans deux cas, les lésions s'étendaient sous forme de coulées sur plusieurs centimètres, bien au-delà de la zone

de compression du ballonnet. La preuve fut apportée a posteriori après l'abandon de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

- Des sténoses trachéales ont été également rapportées par Mme ECHTER dans un service d'ORL, mais, comme nous l'avons vu plus haut, dans ces cas précis, les canules avaient été nettoyées par des ammoniums quaternaires avant d'être stérilisées ce qui est contre indiqué (13).

c- Les accidents généraux

HIROSE, ayant observé des accidents hémolytiques après usage de CEC stérilisées par l'oxyde d'éthylène, en chirurgie cardiaque, conseille de ne pas employer le matériel avant une désorption de 5 jours. (30).

STANLEY (59) rapporte également le décès postopératoire de 3 enfants soumis à une CEC pour traitement de tétralogie de Fallot. C'est à la suite de cela qu'il a complété ses observations par une expérimentation chez le chien, citée lors du chapitre de la toxicité animale.

TROISIEME PARTIE

CONTROLE DE LA TOLERANCE DES CATHETERS STERILISES PAR L'OXYDE D'ETHYLENE.

Cette expérimentation a été réalisée, comme nous l'avons indiqué plus haut, à la Clinique Urologique de l'Hôpital NECKER, sous la conduite du Professeur Agrégé DEBRAS et sous la responsabilité du Professeur CARA pour les besoins de la fixation de la limite de tolérance à inscrire au tableau de la Pharmacopée.

L'objet test qui est apparu comme le plus maniable est le cathéter I.V. On aurait pu envisager l'emploi de timbres cutanés portant une petite pastille plastique pour tester la toxicité résiduelle, mais, ce procédé a paru difficile à mettre en oeuvre parce qu'il suppose l'application de timbres pendant plusieurs jours sur des volontaires forcément actifs, ce qui risque de fausser l'expérimentation, surtout, il a été craint de provoquer des brûlures assez graves en recherchant une toxicité certaine. Aussi, les cliniciens se sont orientés vers une recherche de la tolérance, c'est à dire vers la recherche de premiers signes espérés locaux. En fait, cette notion de tolérance est très différente selon que l'on s'adresse à la tolérance locale ou générale. La concentration résiduelle toxique admise est supérieure à 100 ppm ou 25 ppm selon les auteurs, concentrations établies aprés des expériences comportant la pose sous cutanée de cathéters. Ce sont ces données qui ont été contrôlées grâce à des cathéters I.V. prélevés sur des lots dont la courbe de désorption a été suivie.

La principale difficulté rencontrée a été la coordination des différentes équipes de dosage avec celles opérant en clinique. Dans certains cas, du fait de petites incoordinations il n'a été obtenu que des résultats partiels pour des malades qui auraient mérité d'être suivis plus longtemps. Des données

nouvelles apparues en cours d'expérimentation ont encore limité cette recherche de la tolérance. Les résultats ne peuvent donc pas être considérés comme suffisants.

Des tests "IN VIVO" ont été associés aux contrôles sanguins "IN VITRO", les cliniciens espérant que les effets d'irritation locale précéderaient les effets généraux. Cette surveillance locale et générale des cathéters I.V. s'est orientée vers les phénomènes de coagulation.

L'expérimentation a porté sur des malades opérés en urologie pour des interventions de gravité moyenne nécessitant des perfusions intra-veineuses dans les suites opératoires. Le seul changement introduit par l'expérimentation a été de remplacer les cathéters du commerce par un cathéter d'un lot connu en notant soigneusement l'horaire d'utilisation, tandis qu'un cathéter semblable, mais stérilisé depuis longtemps, était placé à l'autre bas.

I- TECHNIQUE DU CONTROLE IN VIVO

Le cathéter est posé par voie transcutanée au pli du coude comme on le fait habituellement. Une surveillance clinique soigneuse est exercée localement pour détecter les signes d'intolérance, rougeur, etc ... D'autre part, on procède à une étude de la coagulation in vivo par l'utilisation du fibrinogène radio-actif à l'Iode 125. Cette technique préconisée pour le dépistage précoce des thromboses périphériques avait déjà été utilisée par le Service dans ce but. Elle consiste à injecter du fibrinogène marqué à l'Iode 125 avant l'intervention et, donc, avant la pose du cathéter. Une préparation préalable du patient est nécessaire pour éviter la concentration de l'iode radio actif dans la thyroïde : tous les malades ont été soumis à un traitement préalable par administration d'iode per os de manière à saturer la thyroïde. Ensuite ils subissent un contrôle quotidien local par un détecteur portatif. Pour l'expérimentation, ce contrôle porte sur les points suivants de chaque côté :

- aisselle
- biceps
- pli du coude
- avant bras

avec comme référence la zone précordiale.

Les suites des malades ont été assurées avec grand soin pour les perfusions (Plasmion* uniquement) et éventuellement du sang par une autre voie veineuse.

Les contrôles radio actifs portent donc uniquement sur une concentration anormale de fibrine aux points contrôlés (coagulation intra-vasculaire voire extra-vasculaire). La référence à la zone précordiale pour chaque mesure permet d'éliminer la décroissance physique de l'activité du radio-élément, comme sa décroissance pour toute cause biologique.

II- EXAMENS SANGUINS PRATIQUES

- Numérations sanguines, thrombocytes en particulier.
- Recherche et évaluation des schizocytes.
- Etude du complexe prothrombinique.
- Dosage du fibrinogène.

III- RESULTATS

Nous donnerons, ci-dessous, les observations très succintes de ces malades, mais en cas de complications, l'observation sera plus détaillée. Chaque observation est repérée par rapport à un taux d'oxyde d'éthylène mesuré. Le taux ainsi estimé au moment de la pose du cathéter est indiqué en haut et à droite au début de chaque observation.

1°) Série préliminaire : 4 malades

11) Mr Alain C..., taux d'OE - 5 ppm

- le 20 Novembre 1973
- Néphrectomie gauche, durée : 3 heures
- Perfusions : 5 flacons de sang, 1 litre de Plasmion*
- Suites sans incident clinique
- Etude de l'hémostase, voir Tableau XI.

12) Mme Julienne M..., taux d'oxyrane, 3,5 ppm

- le 21 Novembre 1973
- Myoraphie des releveurs (opération de MARSCHALL-MARCHETTI
- Durée 2 heures
- Perfusions : 2 flacons de sang
- Suites sans incident clinique
- Etude de l'hémostase, voir Tableau XII.

13) Mr Jules C..., taux d'oxyrane 2 ppm

- le 22 Novembre 1973
- Adénomectomie prostatique : durée 2 h 30
- Perfusions : 3 flacons de sang, pas de Plasmion*
- Suites sans incident clinique
- Etude de l'hémostase, voir Tableau XIII.

14) Mr Ernest B..., taux d'oxyrane 1,5 ppm

- le 23 Novembre 1973
- Adénomectomie prostatique, durée 2 h 15'
- Perfusions : 2 flacons de sang, pas de Plasmion*
- Suites sans incident clinique
- L'étude de l'hémostase n'a pu être faite (prélèvements coagulés).

Cette série préliminaire a permis de mettre en place la technique de coordination entre les dosages chimiques et la pose des cathéters. Elle a montré les difficultés rencontrées pour obtenir les dosages biologiques sur les malades, tous les laboratoires hospitaliers ne pouvant pas toujours satisfaire à la demande. Elle a permis de mettre au point la surveillance clinique locale du cathéter (inspection 2 fois par jour). De fait, dans cette série, aucune manifestation clinique notable n'a attiré notre attention.

Notons que les examens des globules rouges n'ont pas montré de schizocytie.

TABLEAU XI

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. Alain C ...

Jours	0	1	2
Rétraction caillot	+++	++	+
Plaquettes mm3	329 000	260 000	322 000
T. Howell			
T. Ceph. Kaol.			
T. QUICK			
F. II	100	100	100
F. VII + X	68	100	95
F. V.	100	100	100
T. Thromb.			
Fibrinogène g/l		4,2	5
T. lyse Eugl.	>3 H	>3 H	>3 H
Hte %		36 %	36 %

TABLEAU XII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mme Julienne M ...

Jours	0	1	2
Rétraction caillot	++	++	
Plaquettes mm3	coagulé	400 000	
T. Howell			
T. Ceph. Kaol.			
T. QUICK			
F. II	100	100	100
F. VII + X	100	100	57
F. V.	100	100	100
T. Thromb.			
Fibrinogène g/l		3,5	
T. Lyse Eugl.	> 3 H	2h,30'	> 3 H
Hte %	coagulé	48 %	

TABLEAU XIII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. Jules O ...

Jours	0	1	2
Rétraction caillot			
Plaquettes mm3	320 000		280 000
T. Howell			
T. QUICK			
F. II	90	coagulé	85
F. VII + X	72		85
F. V.	100		94
T. Thromb.			
Fibrinogène g/l	5,2		4,9
T. Lyse Eugl.			
Hte %			

2°) Deuxième série

Devant l'inocuité apparente des essais, il est décidé de chercher la zone d'intolérance, c'est pourquoi, les taux d'oxyde d'éthylène utilisés sont portés au-dessus de la dose de 25 ppm considérée comme la limite tolérable, sans danger. Etant donné la possibilité de troubles, la surveillance clinique a été renforcée.

15) Mr. André H..., 62 ans, 57 Kg. 1 m,64
taux d'oxyrane 110 ppm.
- sans antécédents notables, hormis des troubles prostatiques ayant fait poser l'indication opératoire
- bilan clinique pré-opératoire : normal
- bilan électrolytique : normal.

Préparation :
- 6 heures avant l'intervention, 0,1 ml de calciparine
- prémédication usuelle.

Intervention :
- adénomectomie prostatique le 20 Décembre 1973 à 8 h.
- anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 3 heures, sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée
- perfusions : 1000 ml de Plasmion*, 3 flacons de sang puis 500 ml de Plasmion*.

Suites opératoires :
sans incident clinique. Calciparine toutes les 12 heures, 0,1 ml.

Contrôles :
- crase sanguine. Tableau XV
- fibrinogène marqué :
(Tableau XV F)
(Courbe XV F)

TABLEAU XV

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. André H ...

Jours	0	1 (2 h.après cat	2 16 h après	3 36 h après
Rétraction caillot				
Plaquettes/ mm3		195 000	175 000	155 000
T. Howell		2'/2'30	2'45/2'	2'15/2'30
T. Ceph. Kaol.	62"/64"	77"/72"	62"/58"	60"/58"
T. QUICK	80	132/116	12"/11"	12"/10"
F. II		58	50	40
F. VII + X		83	55	45
F. V.		180	110	100
T. Thromb.		25"/26"	21"/19"	21"/21"
Fibrinogène g/l		4,50	4,50	3,80
T. Lyse Eugl.		> 2 H	>3 h, >3h, >3 h T T+M M	> 3 h T T+M M
Hte %		38	38	40

TABLEAU XV F

ACTIVITE DU FIBRINOGENE MARQUE A L'IODE 125

Référence 100 dans la région pré-cordiale

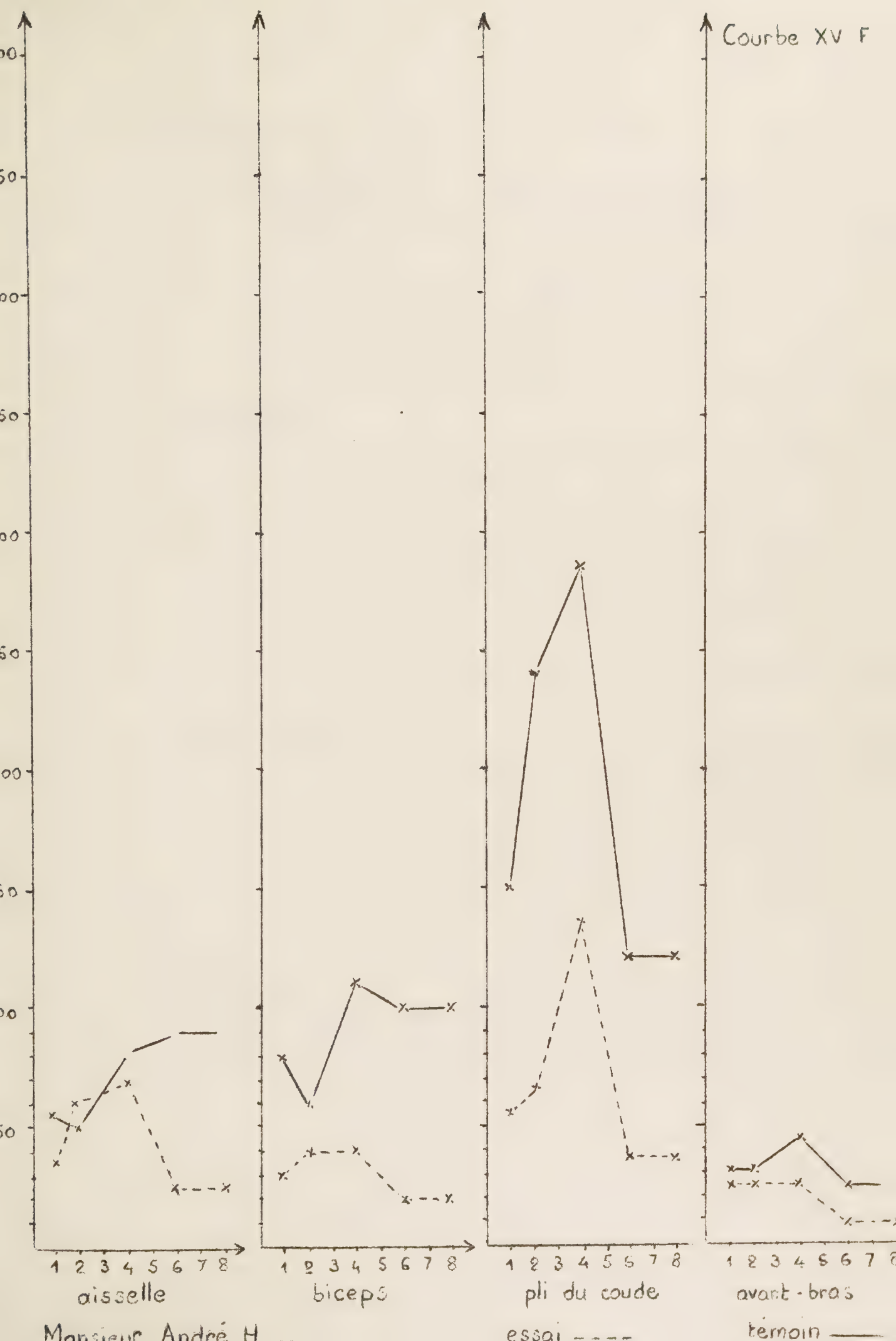
- le premier chiffre E, est celui du cathéter essayé
- le second T, est celui du témoin sur l'autre bras.

Dosage comparatif au moment de la pose du cathéter

Mr. André H ...

Jours	Position du point de mesure			
	Aisselle	Biceps	Pli du coude	Avant-bras
1	35/55	30/80	55/150	25/30
2	60/50	40/60	65/240	25/30
4	65/80	40/110	135/285	25/45
6	25/90	20/100	20/120	7,5/25
8	25/90	20/100	20/120	7,5/25

Courbe XV F



Monsieur André H...

essai - - - -

témoin ——

16) Mme Thérèse L ..., 49 ans, 67 Kg. 1 m,62
taux d'oxyrane 65 ppm.

- sans antécédents notables hormis une lithiase pyélique gauche ayant fait poser l'indication opératoire ;
- bilan clinique pré-opératoire normal ;
- bilan électrolytique normal :
  . urée = 0,36 g/l
  . créatinine = 8 mg/l

- Préparation :
  - 6 heures avant l'intervention 0,1 ml de calciparine
  - prémédication usuelle.

- Intervention :
  - ablation de la lithiase du calice gauche le 20.I2.73
  - anesthésie générale (neuroleptanalgésie), 4 heures, sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée
  - perfusions : 1000 ml de Plasmion*, 3 flacons de sang.

- Suites opératoires :
  Un cathéter posé à la main droite (le cathéter examiné est au bras gauche) a du être retiré 24 heures après l'intervention par suite d'un début de lymphangite. Le cathéter témoin du bras gauche a été enlevé par précaution 48 heures après l'intervention. Il n'y avait aucune réaction locale. Pas d'autres incidents notables.

- Contrôles :
  Crase sanguine Tableau XVI
  Fibrinogène marqué Tableau XVI F et Courbe XVI F

TABLEAU XVI

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mme Thérèse L ...

Jours	0	2 h.	16 h.
Rétraction caillot			
Plaquettes/ mm3	275 000	215 000	140 000
T. Howell	2'/2'30	2'45/2'	2'45 / 2'30
T. Ceph Kaol.	72"/72"	69"/58"	60" / 58"
T. QUICK	98	96	88
F. II	100	65	50
F. VII + X	115	65	44
F. V.	160	120	100
T. Thromb.	25"/26"	22"4/19"	20" / 21"6
Fibrinogène g/l	3,8	3	3,9
T. Lyse Eugl.	>2 h.	>3 h. (T) >3 h. (T+M) >3 h. (M)	>3 h. (T) >3 h. (T+M) >3 h. (M)
Hte %	45	34	40

TABLEAU XVI F

ACTIVITE DU FIBRINOGENE MARQUE A L'IODE I25

Référence 100 dans la région pré-cordiale

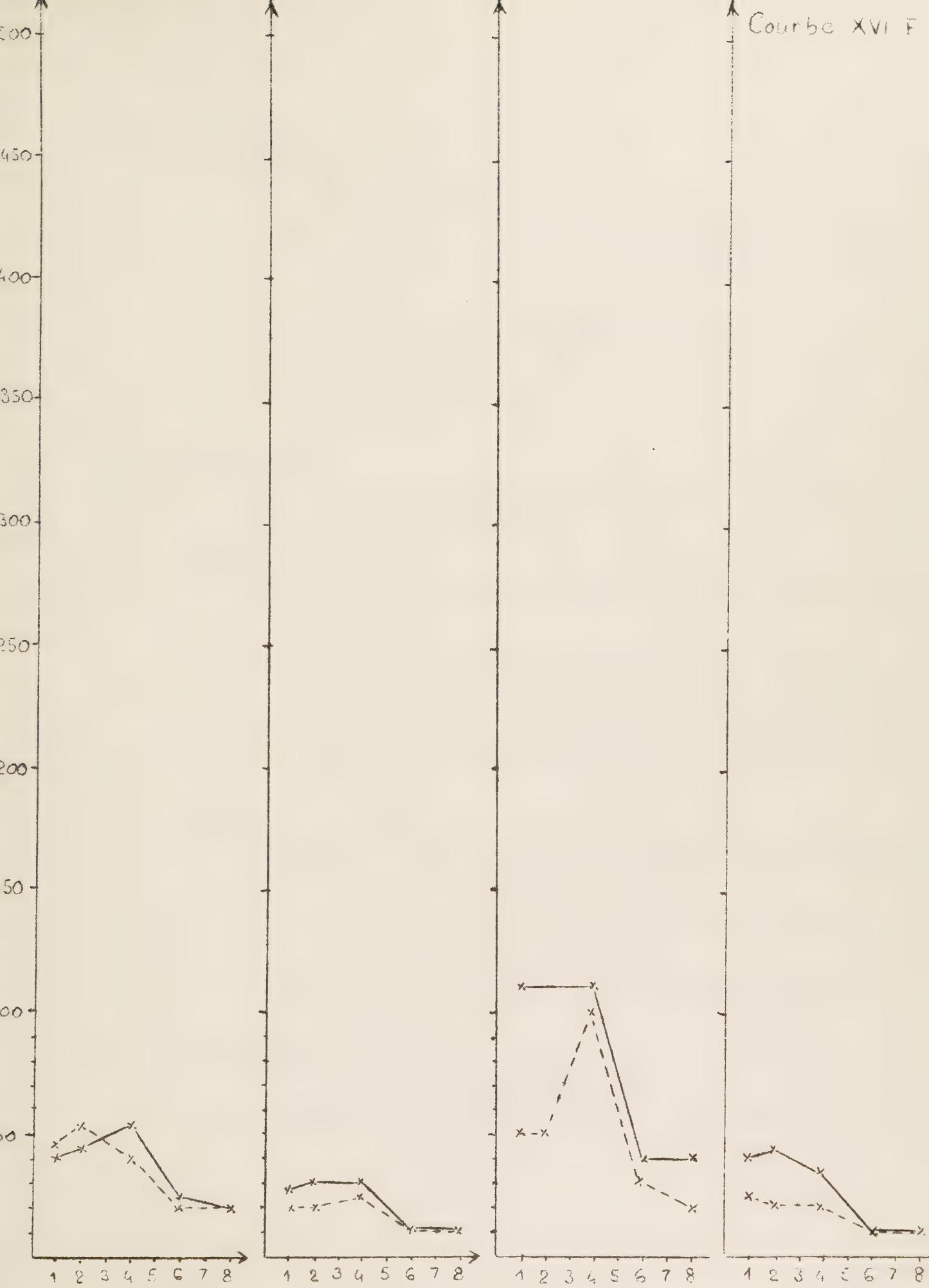
- le premier chiffre E, est celui du cathéter essayé
- le second T, est celui du témoin sur l'autre bras.

Dosage comparatif au moment de la pose du cathéter.

Mme Thérèse L ...

Jours	Position du point de mesure			
	Aisselle	Biceps	Pli du coude	Avant-bras
1	45/40	20/25	50/110	25/40
2	55/45	20/30	50/110	20/45
4	40/55	25/30	100/110	20/35
6	20/25	10/10	30/40	10/10
8	20/20	10/10	20/40	10/10

Courbe XVI F



essai

témoin

17) Mr. Mohamed A ..., 23 ans, 72 Kg. 1m,68

Taux d'oxyrane 19 ppm

- sans antécédents notables hormis une lithiase pyélique droite ayant fait poser l'indication opératoire
- bilan clinique pré-opératoire : normal
- bilan électrolytique : normal
  urée = 0,22 g/l
  créatinine = 8 mg/l

- Préparation :
  - 6 heures avant l'intervention 0,1 ml de calciparine
  - prémédication usuelle.

- Intervention :
  - Néphrectomie polaire supérieure droite le 23 Décembre 1974 à 8 h.
  - Anesthésie générale (neurolepanalgésie) 5 h,30 sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions : 2000 ml de Plasmion*, 5 flacons de sang. Apparition d'un saignement diffus en fin d'intervention.

- Suites opératoires :
  Marquées par des complications hémorragiques graves.
  (Pas de calciparine dans les suites).
  - saignement et hématome important de la loge rénale nécessitant une néphrectomie
  - hémothorax nécessitant une décortication pleurale ultérieure.

- Contrôles :

  crase sanguine. Voir Tableau XVII
  fibrinogène marqué. Tableau XVII F et courbe XVII F.

TABLEAU XVII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. Mohamed A ...

Jours	0	2 h.	16 h.
Rétraction caillot			
Plaquettes/ mm3	150 000	150 000	115 000
T. Howell	2'30/2'	1'30/2'30	2'15/2'15
T. Céph. Kaol.	68"/58"	60"/58"	62"/55"
T. QUICK	93	79	68
F. II	60	45	32
F. VII + X	75	50	24
F. V.	85	53	10
F. Thromb.	22"4/19"	19"/21"6	17"/21"
Fibrinogène g/l	3,4	2,4	2,10
T.Lyse Eugl.	T >3 T+M >3 M >3	T >3 T+M >2h,30	M < 1 T+M ⩽ 2 T > 2
Hte %	39	34	32

TABLEAU XVII F

ACTIVITE DU FIBRINOGENE MARQUE A L'IODE I25

Référence 100 dans la région pré-cordiale :

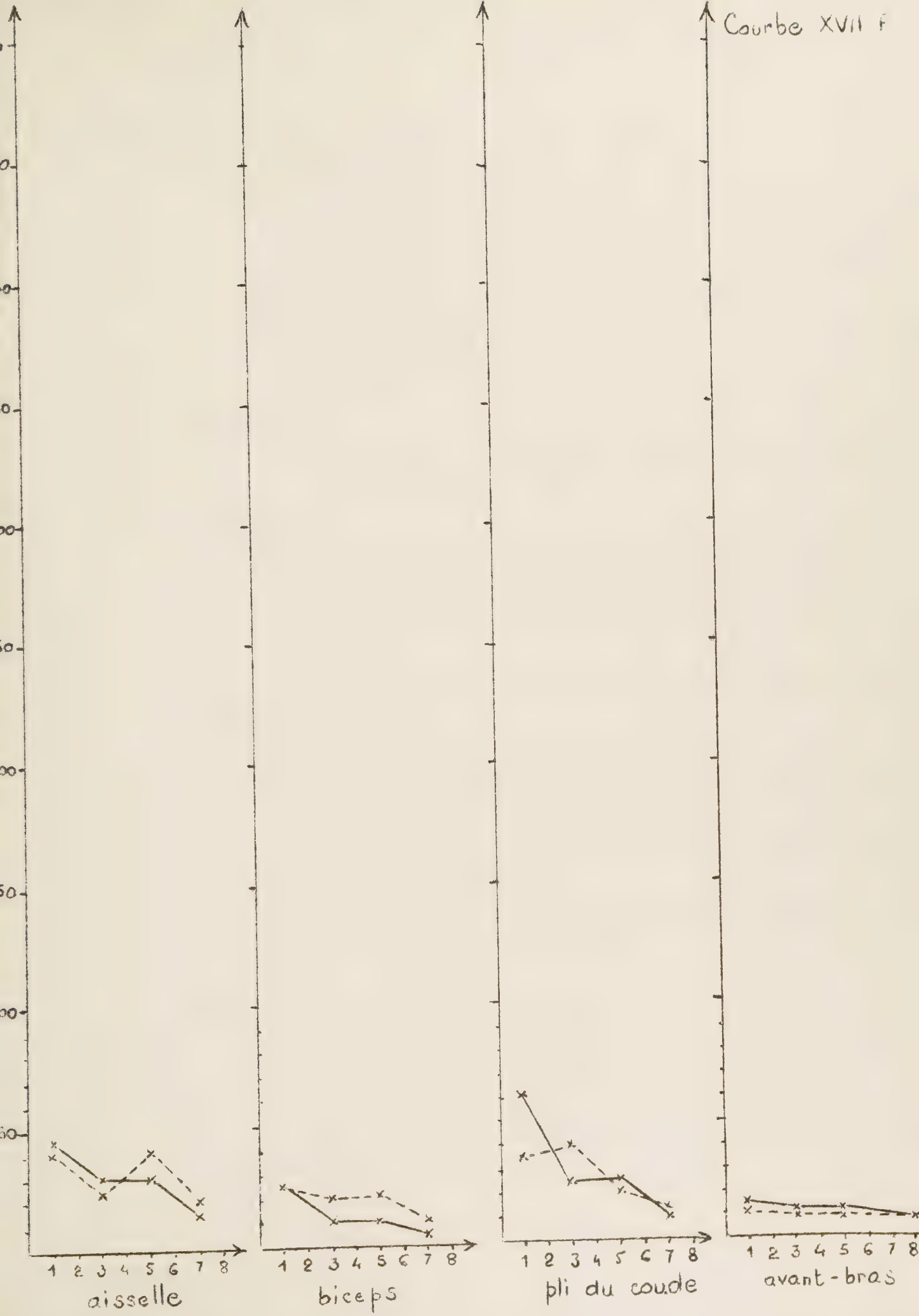
- le premier chiffre E, est celui du cathéter essayé
- le second T, est celui du Témoin sur l'autre bras.

Dosage comparatif au moment de la pose du cathéter.

Mr. Mohamed A ...

Jours	Position du point de mesure			
	Aisselle	Biceps	Pli du coude	Avant bras
1	40/45	25/25	35/60	10/15
2				
4	25/30	20/10	40/25	7,5/10
6	40/30	20/10	20/25	7,5/10
8	20/15	10/5	15/10	5/5

Courbe XVII F



témoin ——

18) Mme Geneviève M ..., 68 ans, 67 Kg, 1m,65

Taux d'oxyrane 18,5 ppm

- Pas d'antécédents notables hormis un cancer du rein droit ayant fait poser l'indication opératoire.
- Bilan clinique pré-opératoire : normal
- Bilan électrolytique : normal
  urée = 0,35 g/l
  créatinine : 12 mg/l

- Préparation :
  - 6 heures avant l'intervention 0,2 ml de calciparine prémédication usuelle.

- Intervention :
  - Néphrectomie élargie le 21 Décembre 1974 à 8 h,30.
  - Anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 5 heures, sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions = 1500 ml de Plasmion*, 6 flacons de sang.

- Suites opératoires :

  Saignement diffus dans les suites opératoires immédiates (on ne fait pas de calciparine) et hématome au pli du coude droit (côté du cathéter essai). Cet hématome est ponctionné, ensuite plus de phénomènes particuliers.
  La calciparine est reprise à la 24ème heure, 0,2 ml toutes les 12 heures.

- Contrôles :

  Crase sanguine. Tableau XVIII
  Fibrinogène . Tableau XVIII F
  . Courbe XVIII F

  La courbe marque une très forte action du fait de l'hématome signalé ci-dessus.

TABLEAU XVIII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mme Geneviève M ...

Jours	3 jours avant	0	2 h.	16 h.
Rétraction caillot				
Plaquettes/ mm3		425 000	3I5 000	285 000
T. Howell		2'/2'	2'15/2'30	2'15/2'15
T.C.K.	56"/67"	58"/58"	47"/58"	47"/47"
T. QUICK	90	90	92	93
F. II		100	78	56
F. VII + X		80	65	47
F. V.		160	130	100
T. Thromb.		22"/19"	24"2/19"4	18"/21"
Fibrinogène g/l		6,8	5,20	3,3
T. Lyse Eugl.		T >3 h T+M >3 h M >3 h	T >3 h T+M >3 h M >3 h	T >2 h. T+M >2 h. M >2 h.
Hte %		37	29	32

TABLEAU XVIII F

ACTIVITE DU FIBRINOGENE MARQUE A L'IODE I25

Référence 100 dans la région pré-cordiale.

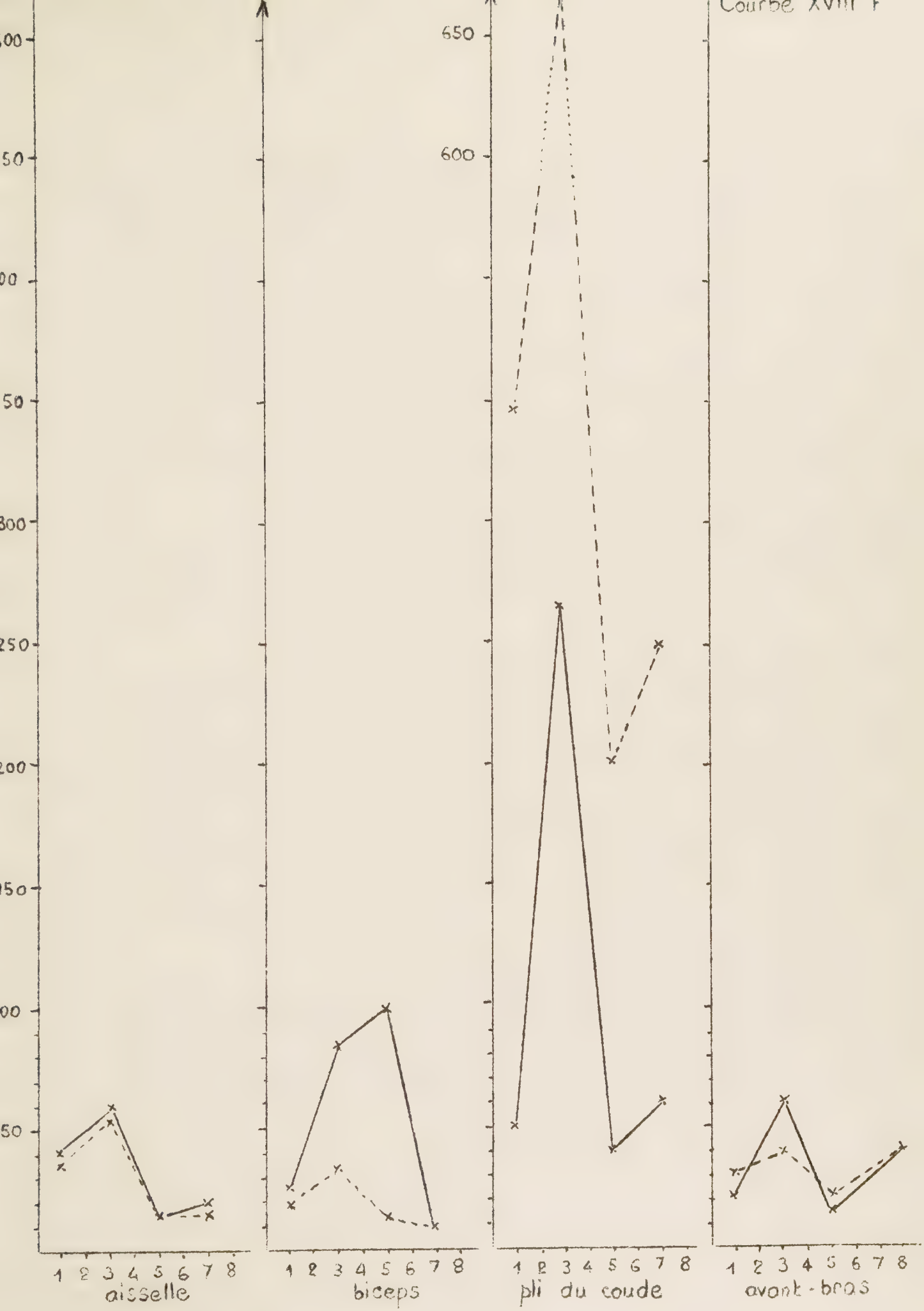
- le premier chiffre E, est celui du cathéter essayé
- le second T, est celui du témoin sur l'autre bras.

Dosage comparatif au moment de la pose du cathéter.

Mme Geneviève M ....

Jours	Position du point de mesure			
	Aisselle	Biceps	Pli du coude	Avant-bras
1	35/40	20/25	345/50	30/20
3	55/60	35/85	675/265	40/60
5	15/15	15/100	200/40	20/15
7	15/20	10/10	250/60	40/40

Courbe XVIII F



Madame Geneviève M...

essai – – – témoin ——

Cette série de malades montre deux accidents hémorragiques dont 1 grave (observation n°17) et 1 autre mineur (observation n°18). Chez tous les malades à la 16ème heure il y a :

- Diminution des plaquettes : 31 % en moyenne
- Diminution du facteur II : 35 % en moyenne
- Diminution des facteurs VII et X : 45 % en moyenne
- Diminution du fibrinogène : 1,32 g en moyenne

(mais n'apparaissant que dans 3 cas sur 4, pourtant le dernier cas, observation n°16, avait marqué une diminution précoce).

Il y a donc une modification incontestable de la crase sanguine chez tous les malades même pour des taux d'oxyde d'éthylène inférieurs à 20 ppm et c'est précisément ces 2 cas qui ont eu des accidents cliniques.

En ce qui concerne la coagulation locale contrôlée par le fibrinogène radio-actif, on constate une diminution de la fibrine au niveau du cathéter traité et au contraire, fixation sur le cathéter témoin, sauf dans un cas (observation n°18), mais l'interprétation est faussée, du fait de la constitution d'un hématome local, contenant évidemment beaucoup de fibrine. Il semble donc que nous soyons en face d'un phénomène du type "CIVD" ou fibrinolyse (observation n°17), puisque la lyse des euglobulines montre à la 16ème heure un test de Von Kaula positif.

Il est à noter toutefois que l'examen de l'aspect des globules rouges, qui a été pratiqué pour tous les malades n'a pas montré d'anomalies de forme et notamment pas de schizocytie ce qui n'est pas en faveur de la présence de filaments de fibrine dans les vaisseaux comme celà se voit dans les vraies C.I.V.D.

3°) Troisième série

Devant les accidents rencontrés, il a été décidé de revenir à des taux d'oxyrane nettement inférieurs à 20 ppm pour tâcher de déterminer une limite tolérable. Malheureusement des difficultés techniques imprévisibles (pénurie de personnel au moment des dosages biologiques) ne nous ont pas permis de mener à bien cette série, c'est pourquoi, nous l'avons limité à 2 malades dont nous rapportons succintement les observations à toutes fins utiles

19) Mr. Moir U ..., 80 ans. Taux d'oxyrane 5,2 ppm

- Adénomectomie prostatique le 30 Avril 1974 à 8 h.
- Crase sanguine pré-opératoire : normale
- Suites opératoires : normales
- Contrôles fibrinogène radio-actif : normaux.

20) Mr. Richard V ..., 39 ans. Taux d'oxyrane 4,9 ppm.
Pyélolithotomie gauche le 30 Avril à 14 h.

- Suites opératoires : normales identiques au précédent malade.

Il est difficile de tirer grand chose de cette série, si ce n'est que les cathéters ont été cliniquement bien tolérés.

4°) Quatrième série

Le contrôle a été fait pour compenser l'absence de renseignements fournis par la série précédente. Par mesure de simplification, le fibrinogène radio-actif n'a pas été employé.

21) Mme Paulette D ..., 51 ans, 54 kg, 1 m,49.
Taux d'oxyrane 8 ppm.

- Pas d'antécédents notables en dehors d'une hypertension artérielle modérée et d'une lithiase rénale, ayant entrainé la destruction du rein droit, ce qui fait poser l'indication opératoire.

- Bilan clinique normal.

- Bilan électrolytique normal :
  Urée = 0,50 g/l
  Créatinine = 9,5 mg/l.

- Préparation :
  - 8 heures avant l'intervention = 0,2 ml de calciparine. . Prémédication usuelle.

- Intervention :
  - Néphrectomie droite le 10 Juin 1974 à 8 h,30.
  - Anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 2 heures sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions = 500 ml de Plasmion*, 2 flacons de sang.

- Suites opératoires : normales
  Calciparine 0,2 ml toutes les 12 heures.

- Contrôles : crase sanguine. Voir Tableau XXI.

22) Mr. Pierre P ..., 62 ans, 70 kg, 1m 72.

Taux d'oxyrane 7 ppm.

- Antécédents : troubles prostatiques ayant fait poser l'indication opératoire.
- Bilan clinique pré-opératoire : ictère il y a 38 ans ; pas d'insuffisance hépatique décelable aux tests usuels. Diabète modéré, traité, sans troubles cliniques.
- Bilan électrolytique normal :
  Urée = 0,54 g/l
  Créatinine = 11,5 mg/l.

- Préparation :
  - 6 heures avant l'intervention 0,2 ml de calciparine
  - Prémédication usuelle.

- Intervention :
  - Adénomectomie prostatique le 10 Juin 1974 à 11 h.
  - Anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 3 heures, sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions = 1000 ml de Plasmion*, 2 flacons de sang.
- Suites opératoires sans incidents notables.
  - Calciparine 0,2 ml toutes les 12 heures.
- Contrôles : Voir Tableau crase sanguine n° XXII.

23) Mr. Arnold K ..., 72 ans, 70 kg, 1 m,68.

Taux d'oxyrane 4 ppm.

- Sans antécédents notables hormis des troubles prostatiques ayant fait poser l'indication opératoire
- Bilan clinique normal.
- Bilan électrolytique normal :
  Urée = 0,50 g/l
  Créatinine = 10 mg/l.

- Préparation :
  - 6 heures avant l'intervention, 0,2 ml de calciparine
  - Prémédication usuelle.
- Intervention :
  - Adénomectomie prostatique le 11 Juin 1974 à 8 h.
  - Anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 2 h,30' sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions = 1000 ml de Plasmion*, 3 flacons de sang.
- Suites opératoires normales. 0,2 ml de calciparine toutes les 12 heures.
- Contrôles : crase sanguine tableau XXIII.

24) Mme Marie R ..., 85 ans, 68 kg, 1 m,62.

Taux d'oxyrane 4 ppm.

- Antécédents : cancer du rein gauche ayant fait poser l'indication opératoire. Par ailleurs, pas d'antécédents notables hormis une hernie hiatale.
- Bilan clinique normal.
- Bilan électrolytique normal :
  Urée = 0,62 g/l
  Créatinine = 13 mg/l.

- Préparation :
  - Prémédication usuelle.
  - Pas de calciparine

- Intervention :
  - Néphrectomie élargie le 11 Juin 1974 à 10 h.
  - Anesthésie générale (neuroleptanalgésie) 1 h,30 sous ventilation artificielle contrôlée et équilibrée.
  - Perfusions = 500 ml de Plasmion*, 2 flacons de sang.

- Suites opératoires : le premier jour normales, mais apparition au 2ème jour de troubles cardio-pulmonaires graves typiques d'une embolie pulmonaire massive. Décès à la 48ème heure.

- Contrôles crase sanguine. Voir Tableau XXIV.

Cette série de malades comporte un décès (observation n° 14), plusieurs facteurs sont à retenir pour le discuter :

- il s'agissait d'une malade âgée porteuse d'une hernie hiatale ;

- pour éviter une hémorragie digestive, un traitement anti-coagulant préventif (calciparine* à faible dose) n'a pas été utilisé, or il est apparu dans notre statistique de malades que la complication embolique était beaucoup moins fréquente dans ce type de chirurgie lorsque le traitement préventif était institué. C'est pourquoi il a été employé pour la plupart des autres malades.

- les troubles de la crase sanguine (Tableau XXIV) sont nets à la 24ème heure, mais ils ne sont pas significatifs.

Par conséquent, il nous semble jusqu'à plus ample informé, qu'il n'y ait pas de lien direct entre la complication mortelle et l'oxyde d'éthylène puisqu'une telle malade aurait fort bien pu faire son embolie pulmonaire dans les conditions opératoires normales avec une assez forte probabilité.

Quoiqu'il en soit, bien qu'aucun trouble clinique local au niveau du cathéter essayé n'ait attiré l'attention, l'étude de la crase sanguine montre encore des anomalies. A la 24ème heure il y a :

- Diminution des plaquettes : 56 % en moyenne
- Le facteur II est diminué dans 2 cas, augmenté légèrement dans les 2 autres.
- Il en est de même pour les facteurs VII et X et pour le fibrinogène.

TABLEAU XXI

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mme Paulette D ...

Jours	3 jours avant	0	24 h.
Rétraction caillot			
Plaquettes/ mm3		170 000	115 000
T. Howell		21/31	3'30/3'15
T.C.K.	65"/67"	61"/59"	53"/64"
T. QUICK	85	93	94
F. II		92	110
F. VII + X		70	80
F.V.		80	120
T. Thromb.		21"/20"2	19"8/20"6
Fibrinogène g/l		4,05	4,75
T. Lyse Euglob.		> 2 h.	> 2 h.
Hte %		37,5	39

TABLEAU XXII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. Pierre P ...

Jours	6 jours avant	0	24 h.
Rétraction caillot		++	++
Plaquettes/ mm3		300 000	60 000
T. Howell		2'30/3'	3'30/3'15
T.C.K.	66"/67"	65"/59"	62"/64"
T. QUICK	90	92	96
F. II		78	84
F. VII + X		57	60
F. V.		80	100
F. Thromb.		22'4/20"2	1[illegible]"/20"6
Fibrinogène g/l.		3,9	3,35
T.Lyse Eugl.		> 2 h.	> 2 h.
Hte %		39	36

TABLEAU XXIII

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mr. Arnold K....

Jours	0	24 h.
Rétraction caillot	++	+
Plaquettes/ mm3	190 000	88 000
T. Howell	3'30/3'15	3'15/3'15
T.C.K.	68"/64"	64"/65"
T. QUICK	92	94
F. II	100	80
F. VII + X	80	58
F. V.	120	100
T. Thromb.	22"4/20"4	26"/20"
Fibrinogène g/l	3,20	3,80
T. Lyse Eugl.	> 2 h.	> 2 h.
Hte %	41,5	46

TABLEAU XXIV

ETUDE DE L'HEMOSTASE

Mme Marie R ...

Jours	0	24 h.
Rétraction caillot	+	+
Plaquettes/ mm3	370 000	145 000
T. Howell	2'30/3'15	2'15/3'15
T.C.K.	58"/64"	60"/65"
T. QUICK	89	90
F. II	100	70
F. VII + X	100	75
F.V.	120	85
T. Thromb.	25"6/20"6	24"/20"
Fibrinogène g/l	6,90	6
T. Lyse des Euglob.	> 2 h	> 2 h
Hte %	35,5	45

Résumons dans un tableau les anomalies de l'hémostase observées en fonction des taux résiduels d'oxyde d'éthylène.

Taux d'oxyrane en ppm	Test de Von Kaula	Plaquettes D en %	Fibrinogène D en %	Facteur V D en %	Signes Cliniques
1,5	-	0	0	0	
2	-	-15	0	0	
3,5	-	0	0	0	
4	-	-50	+20	0	
4	-	-50	0	-15	
5	-	-30	0	0	
7	-	-70	-10	0	
8	-	-30	0	0	
18,5	-	-50	-50	-40	Saignement diffus
19	+	-40	-30	-70	Fibrinolyse
65	-	-50	0	-40	
110	-	-30	-25	-50	

Nous n'avons donc pas trouvé de réactions locales. Dans 2 cas nous avons eu des signes cliniques concomittants à l'implantation de deux cathéters pour des concentrations pourtant inférieures à 20 ppm.

- 1 cas de fibrinolyse ;
- 1 cas de saignement en nappe, sans fibrinolyse.

On peut évidemment discuter l'étiologie de ces 2 syndromes, isolés, ils seraient de peu de valeur, mais chez tous les malades nous avons retrouvé le syndrome biologique plus ou moins net pour les concentrations supérieures à 2 ppm.

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION DU MECANISME DES ACCIDENTS OBSERVES ET RAPPORTES

Tout en résumant un certain nombre de données sur l'oxyde d'éthylène, nous tenterons d'expliquer pourquoi et comment ces accidents ont pu survenir. Deux mécanismes différents semblent être à l'origine des accidents locaux et généraux.

a- Accidents locaux

Ce sont les réactions d'alkylation qui sont dangereuses pour les tissus. Elles n'ont lieu qu'en présence d'eau, à une température élevée et entraînent la formation de chlorhydrine de glycol. Cette réaction serait à l'origine des brûlures des mains et des sténoses trachéales observées.

b- Accidents généraux

Pour être toxique, l'oxyde d'éthylène doit être entraîné dans la circulation. Nous savons, dans le cas précis de nos observations, que le caoutchouc très épais des tubulures de Jouvelet retient une quantité importante d'oxyde d'éthylène pur dissous. La désorption du gaz y est très longue puisque un mois après sa stérilisation, on trouve encore un résidu de 110 p.p.m. d'oxyde d'éthylène. La solubilité du gaz est très grande à une température égale ou inférieure à 10°C. La transfusion de sang conservé à 4°C dissout donc l'oxyde d'éthylène et l'entraîne dans la circulation.

L'étude de la toxicité "in vitro" n'a pas montré d'altération directe des facteurs de l'hémostase mais la présence d'une hémolyse dont l'intensité est proportionnelle au temps de contact jusqu'à un certain palier. Nos observations chez l'homme ont permis de suspecter une action au niveau de la formation des polymères de fibrine et de contrôler dans 3 cas la présence d'une hémolyse.

Or, nous savons qu'en se rompant, les hématies libèrent une érythroplastine voisine de la thromboplastine tissulaire. Toute hémolyse est donc capable d'accroître brutalement l'activité thromboplastique du sang circulant proportionnellement à son intensité.

La physiopathologie exacte de ces accidents reste inconnue, une expérimentation complète chez l'animal s'avère indispensable.

CONCLUSIONS

En 23 mois, dix syndromes hémorragiques malins identiques ont été observés et l'on ne peut manquer d'être frappé par l'analogie des signes cliniques que présentaient nos malades avec les chiens dans l'expérience de STANLEY.

Au rash cutané fait suite un collapsus artériel isolé, qu'aucune thérapeutique efficace ne permet de traiter, puis apparait le syndrome hémorragique sous forme d'un saignement. En fait, les premiers stigmates de ce syndrome sont biologiques et sont décelables très tôt. Le syndrome biologique pur est une fibrinolyse ; il a été parfois modifié par l'injection préventive d'acide epsilon-amino-caproïque.

Les six fibrinolyses et les quatre C.I.V.D. qui ont été au total observées ont régressé grâce au traitement spécifique. Le plus difficile fut de prouver l'origine de ce syndrome. La chirurgie de la lithiase coralliforme fut la première mise en cause, les premiers cas ayant été constatés au cours de telles interventions. Puis, devant la multiplication des accidents, aussi bien dans le service du professeur COUVELAIRE que dans d'autres services, il fallut envisager une autre étiologie. Or, la majorité des accidents survenaient au sein de services aménagés dans des locaux neufs où des méthodes modernes de stérilisation étaient mises en oeuvre sans grande surveillance.

Comme STANLEY, Monsieur CARA pensa alors que l'oxyde d'éthylène pouvait, dans de telles conditions, être responsable de ce syndrome.

Une étude de l'oxyde d'éthylène conduite par le Professeur LE MOAN et son équipe aboutit à deux conclusions :

- Premièrement :

  La mise au point d'une technique de dosage de l'oxyde d'éthylène permettant de contrôler facilement les résidus de gaz.

- Deuxièmement :

  L'étude de la désorption du gaz, propriété physique essentielle. L'élimination du gaz dissous dans les matériaux est exponentielle en fonction du temps et dépend de l'épaisseur de l'échantillon ainsi que de sa constitution.

Munie de ces renseignements, notre équipe a testé cliniquement chez 14 malades des cathéters contenant des résidus connus d'oxyde d'éthylène et de concentration inférieure à celle considérée comme toxique. Pourtant deux accidents hémorragiques sont survenus pour des concentrations de 18,5 et 19,0 p.p.m. et, un syndrome biologique plus ou moins net est retrouvé lorsque les concentrations sont égales ou supérieures à 3 p.p.m.

Les données de la littérature comme les nôtres ne permettent pas d'expliquer la physiopathologie de ces accidents. Des expériences plus complètes chez l'animal semblent donc indispensables. Mais d'ores et déjà, nous pouvons considérer les limites de sécurité jusqu'ici admises (25 ou 100 p.p.m., selon les auteurs) comme dangereuses.

Nous proposons de les ramener à 2 p.p.m. et il paraîtrait indispensable que la stérilisation centrale des hôpitaux soit confiée à un spécialiste.

BIBLIOGRAPHIE

1- ARNAUD (Y.) - Le matériel médico-chirurgical à usage unique ; sa stérilisation, son conditionnement. Pharmacie Hosp. Franç. 24 (65-90), 1973.

2- BAIN (B.), LOWENSTEIN (L.) - "Effect of Type of Culture Tubes on the Mixed Leucocyte Reaction". Report to the Medical Research Council of Canada for Grant. H.B.T. 1664, 1967.

3- BEEBY (M.M.) - J. Appl. Bact., 28 (349), 1965.

4- BEN-YEHOS HUA (S.), KRINSKY (P.) - J. Gas. Chomat. 6 (350), 1968.

5- BORDES (B.) Monographies Choay n° 10.

6- BRUCH (C.W.) - Ann. Rev. Microbio, 15 (245), 1961.

7- BRUCH (C.W.) - Bull. Parenteral Drug Assoc., 22 (260) 1968.

8- CARA (M.), CHAIGNEAU, GERMAN, KIGER, LE MOAN - Comportement des tubes, sondes, cathéters en polychlorure de vinyle et polyéthylène après stérilisation par l'oxyde d'éthylène et par la chaleur.

Etude sur cultures cellulaires de la tolérance aux objets en matières plastiques stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

- Rapport des contrats de recherche Adrapharm n° 85, 86, 110, 112. Septembre 1974.

9- CARA (M.), DEBRAS (C.), GAZENGEL (C.) - Syndrome malin per opératoire induit par l'oxyde d'éthylène. Société de Réanimation, 13 Décembre 1974, Paris.

10- CLARKE - Hoemolysis of blood following exposure to an Australian manufactured plastic tubing sterilized by means of ethylene oxide gaz. Aust. n° 51. J. Surg. 36 (53), 1966.

11- CRITCHFIELD (F.E.), JOHNSON (J.B.) -
Anal. Chem., 29 (797), 1957.

12- DOSNE (A.M.) - Coagulation et fibrinolyse consécutives au choc transfusionnel hémolytique.
Ann. Med. Int. 122 (1123), 1971.

13- ECHTER (M.), CARA (M.) - Techniques cliniques de stérilisation : incidents cliniques dus à l'oxyde d'éthylène.
A.A.F. XIII, n° 3 (376), 1972.

14- EHRENBERG (L.), GUSTAFON, LUNDQUIST (V.) - Chemical induced mutation and sterility in barley.
Hereditas, 44 (330), 1956.

15- EHRENBERG (L.) -
Hereditas, 43 (595), 1957.

16- EKNOYAN (G.), WACKSMAN (S.J.), GLUECK (H.I.), WILL (J.J.) - Platelet function in renal failure.
New Engl. J. Med. 280 (677), 1969.

17- FELLOWES (O.N.) -
Ann. N.Y. Acad. Sci. 83 (593), 1960.

18- FREDERICA (P.), GRATIA (A.) - Des actions coagulantes et fibrinolytiques du staphylocoque, du bacille pyocyanique.
Acta Biol. Belg. 1 (462), 1941.

19- FRIEDL (J.L.) -
J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 39 (480), 1956.

20- GABEL (J.C.) - Hospital Topics Mag.
(Los Angeles Congress), 1957.

21- GALTIER (F.) - Stérilisation par l'oxyde d'éthylène.
(Document communiqué par l'auteur).

22- GINSBERG (H.S.), WILSON (A.T.) -
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 73 (614), 1950.

23- GRUNDIG (W.E.) -
J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.), 46 (439), 1957.

24- GUESS (W.L.) -
Toxicol. Appl. Pharmacol., 12, (292), 1968.

25- GUESS (W.L.) -
Am. J. Hosp. Pharmacol., 26, (180), 1969.

26- GUNTHER (F.A.) -
Anal. Chem. 23, (1835), 1957.

27- GUNTHER (D.A.) -
Anal. Chem. 37, (1172), 1965.

28- GUNTHER (D.A.) -
Am. J. of Hospital Pharmacy, 26 (45), 1969.

29- HARTMAN (F.W.) -
Gastroenterology, 28 (244), 1955.

30- HIROSE (T.) -
J. Thoracic and Cardiovascul. Surg., 45 (245), 1963.

3I- HOLLINGSWORTH (R.L.) -
Arch. Ind. Health, 13 (217), 1956.

32- INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE ET DE LA SECURITE -
Oxyde d'éthylène, fiche toxicologique, n° 70, 1969.

33- KAYE (S.), DARKER (G.D.) - Bacteriol. Proc.
Soc. Am. Bacteriologists, 22, 1957.

34- KIGER (J.L.), AZRIA (M.) -
Ann. Pharm. Franç. 26 (541), 1968.

35- KULKARNI (R.K.) -
J. Biomed. Mater. Res. 2 (165), 1968.

36- LARCAN (A.) - Coagulopathies de consommation.
Rev. Prat. 17 (1589), 1973.

37- LARSSON (S.O.), HEDNER (U.), NILSSON (J.M.) - On coagulation and fibrinolysis in acute renal insufficiency.
Acta Med. Scand. 189 (443), 1971.

38- LASSNER (J.) - La fibrinolyse en urologie.
Rev. Sci. Med. 156 (35), 1964.

39- LE MOAN (G.), LACOMME (M.), CHAIGNEAU (M.) - Méthode de dosage de l'oxyde d'éthylène dans les matières plastiques.
Ann. Franç. Ph. 32 (411), 1974.

40- LE MOAN (G.), LACOMME (M.), CHAIGNEAU (M.) -
Arrêté sur la stérilisation.
J.O. 27 Mai, 1975.

4I- LE MOAN (G.), LACOMME (M.), CHAIGNEAU (M.) -
Ann. Ph. Franç. (sous presse).

42- LOVELESS (A.), STOCK (J.C.) -
Proc. Roy. Soc. (London) B 150 (423), 1959.

43- MANTZ (J.M.) - Techniques cliniques de stérilisation : sténoses, trachéales après utilisation de canules de trachéotomie stérilisées par l'oxyde d'éthylène.
A.A.F., 13, n° 3, (373), 1972.

44- MATSUMOTO (T.) - Safe standard of aeration for ethylene oxide sterilized supplies.
Arch. Surg. 96 (464), 1968.

45- NIEMETZ (J.) - Coagulant activity of leucocytes. Tissue factor activity.
J. Clin. Invest. 51, (307), 1972.

46- O'LEARY (R.K.) -
J. Bromed. Mat. Res. 2, (297), 1968.

47- O'LEARY (R.K.), GUESS (W.L.) - Toxicological Studies on certain medical grade plastics sterilized by ethylene oxide.
Journ. Pharm. Sci. 57, (12-17), 1968.

48- PHILLIPS (C.R.), KAYE (S.) -
Ann. J. Hyg. 50 (270-279), 1949.

49- PHILLIPS (C.R.), KAYE (S.) -
Ann. J. Hyg. 50 (296-306), 1949.

50- PHILLIPS (C.R.), WARSHOWSKY (B.) -
Am. Rev. Microbiol. 12 (525), 1958.

51- RABY (C.) - Physiopathologie de la coagulation et pharmacologie comparée des médications anticoagulantes.
Laboratoires Choay.

52- RABY (C.) - Coagulations intra-vasculaires disséminées et localisées.
1 Volume, MASSON. Paris, 1970.

53- RENDELL-BAKER (L.), CHAIRMAN -
79 ETO Sub-committee.
USASI, October 1, 1969.

54- ROSENBERG (J.C.) - Relationship of platelets, blood coagulation and fibrinolysis to hyperacute rejection of renal xenografts.
Transplantation, 8 (152-161), 1969.

55- ROYCE (A.), MOORE - Occupational dermatitis caused by Ethylen Oxyde.
British J. Industr. Med., 12 (169), 1955.

56- RUFFIN (M.C.) - Complications hémorragiques du traitement chirurgical de la lithiase rénale coralliforme. Thèse. Med. Paris, 1974.

57- SOULIER (J.P.), PROU-WARTELLE (O.) - Cofacteur de la staphylocoagulase et facteur II (prothrombine). Nouv. Rev. Franç. Hemat. 6 (623), 1966.

58- SORIA (C.), SORIA (J.), CORNU (T.), GIRARD (M.L.), HENNEQUIN (C.), ECHTER (M.) - La coagulation intra-vasculaire disséminée (rappel physiopathologique) : étude critique du diagnostic biologique. A.A.F., 13, n° 3 (441-452), 1972.

59- STANLEY (P.), BERTRANOU (E.), FOREST (F.), LANGEVIN (L.) - Toxicity of ethylène oxide sterilization of polyvinyl chloride in open-heart surgery. Journ. Thorac. Cardiovasc. Surg., 61 (309-314), 1971.

60- THOMAS (L.C.), LONGMORE (D.B.) - Anesthesia, 26, (304), 1971.

61- WARREN (B.) - J. Pharmacy Pharmacol. 23 (17C S) 1971.

62- YOSHIKAWA (T.), TANAKA (K.R.), GUZE (L.B.) - Infection and disseminated intravascular coagulation. Medicine, 50, (237), 1971.

VU : LE DOYEN

DEBRAY

VU : LE PRESIDENT DE THESE

P. CARA

VU LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE

P. BERTHAUX